

UNIVERSITÉ D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER
ANNÉE 1933 — N° 11

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU BACTÉRIOPHAGE

Son emploi en injections intra-veineuses
au cours de quelques septicémies et de certaines
infections puerpérales

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le 24 Juin 1933
par

MAZZUCA PIERRE
né le 27 Mars 1907 à St Arnaud (Constantine)

JURY

MM. LAFFONT, <i>Professeur de Clinique obstétricale et puériculture du premier âge</i>	Président
PORTES, <i>Professeur de Physique médicale</i>	Juges
DUBOUCHER, <i>Agrégé (Chirurgie)</i>	
HOUEL, <i>Agrégé (Obstétrique)</i>	

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU BACTÉRIOPHAGE

Son emploi en injections intra-veineuses
au cours de quelques septicémies et de certaines
infections puerpérales

(Travail du Service de M. le Professeur Laffont)

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 24 Juin 1933

par

MAZZUCA PIERRE

né le 27 Mars 1907 à St Arnaud (Constantine)

JURY

MM. LAFFONT, *Professeur de Clinique obstétricale et
puériculture du premier âge*.....

Président

PORTES, *Professeur de Physique médicale*.....

DUBOUCHER, *Agrégé (Chirurgie)*.....

HOUEL, *Agrégé (Obstétrique)*.....

Juges

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

DOYEN	}	MM. LEBLANC (F. F. I. U)
DOYEN HONORAIRE		HERAIL (F. I. U)
ASSESEUR		GILLOT (I. U)

PROFESSEURS

Clinique ophtalmologique	CANGE (F. I. U)
Clinique médicale et hygiène infantile	GILLOT (I. U)
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanée	RAYNAUD (F. F. I. U)
Clinique chirurgicale	COSTANTINI (F. F. I. U)
Clinique obstétricale et puériculture du premier âge	LAFFONT (F. F. I. U)
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LOMBARD (F. F. I. U)
Clinique médicale	AUBRY (F. F. I. U)
Histologie et Embryologie	WEBER (F. F. I. U)
Anatomie pathologique	POUJOL (I. U)
Chimie biologique et médicale	MAILLARD (F. I. U)
Hygiène, hydrologie et climatologie	N...
Physiologie	TOURNADE (O. F. F. I. U)
Pharmacie	MUSSO (I. U)
Médecine légale	GIRAUD (F. F. I. U)
Anatomie	LEBLANC (F. F. I. U)
Microbiologie et cryptogamie	PINOY (F. I. U)
Physique médicale	PORTES (F. F. I. U)
Anatomie médico-chirurgicale et médecine opératoire	CABANES (F. F. I. U)
Parasitologie et zoologie médicale	SENEVET (F. A. U)
Chimie générale, pharmaceutique et toxicologie	WUNSCHENDORFF (I. U)
Botanique et matière médicale	FOURMENT (A. U. O. O. U)
Pathologie générale et pathologie médicale	POROT (I. U)
Thérapeutique	LEBON (F. F. A. U)

PROFESSEUR SANS CHAIRE

COURRIER (F) Agrégé	Histologie.
---------------------------	-------------

PROFESSEURS HONORAIRES

ARGAUD (F. I. U)	HERAIL (F. I. U)
------------------	------------------

CHARGÉS DE COURS

Enseignement théorique des élèves sages-femmes	MM. FUSTER (F. I. U)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	ABOULKER (F. F.)

AGRÉGÉS

Chirurgie	}	DUBOUCHER (I. U)
		FERRARI (I. U)
		MOGGI (F)
Médecine	N...	
Physiologie	N...	
Anatomie	HERMANN (F. A. F. U)	
Chimie médicale	RIBET (F. A. U)	
Obstétrique	N...	
Histoire naturelle pharmaceutique	HOUEL (F. F. A. U)	
	N...	

AGRÉGÉ LIBRE

Physiologie	BATTEZ.
-------------------	---------

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.



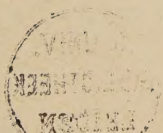
A MON PERE (*In Memoriam*)

A MA MERE

A MA SŒUR ET A MES FRERES

A TOUS LES MIENS

En témoignage de vive affection.



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAFFONT

*Chevalier de la Légion d'Honneur
Professeur de Clinique obstétricale*

*Nous le remercions bien vivement
de l'accueil toujours bienveillant
qu'il nous a réservé dans son ser-
vice.*

*Il nous a permis de travailler au
laboratoire et dans les différentes
salles de la Maternité.*

*Aujourd'hui, il nous fait l'Hon-
neur de présider notre thèse, Nous
en sommes très sensible.*

*Nous le prions de croire à nos
sentiments respectueux et recon-
naissants.*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES MAITRES ET JUGES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PORTES

Chevalier de la Légion d'Honneur

Professeur de Physique médicale

Chaque fois, il nous a reçu dans son laboratoire avec son affabilité et sa bienveillance coutumières.

Il nous a aidé dans notre travail.

Qu'il veuille trouver ici avec nos remerciements, l'hommage de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DUBOUCHER

Professeur agrégé de Chirurgie

Chirurgien des Hôpitaux

C'est en suivant, à la Faculté, son enseignement clair et précis que nous avons appris l'essentiel de notre culture chirurgicale.

Il a bien voulu nous donner des observations et des avis les plus précieux au cours de ce travail.

Qu'il nous soit permis de lui renouveler l'expression de notre vive gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HOUEL

Chevalier de la Légion d'Honneur

Professeur agrégé d'Obstétrique

Son enseignement donné pendant deux semestres d'hiver consécutifs nous a été précieux. Nous essaierons chaque fois que nous le pourrons d'observer la conduite à tenir conseillée lors des cas étudiés devant nous, tant à la salle Tarnier qu'à la salle Dubois.

Qu'il soit assuré de notre profond attachement.

A MONSIEUR LE DOYEN ARDIN-DELTEIL

(*In Memoriam*)

Il fut notre premier Maître à l'Hôpital et nous garderons toujours le souvenir de sa paternelle bienveillance.

A MONSIEUR LE DOYEN LEBLANC

Hommage de notre respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. RAYNAUD

En témoignage de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LACROIX

Médecin des Hôpitaux

A TOUS MES MAÎTRES DE LA FACULTE
ET DE L'HOPITAL

Hommage de notre profonde gratitude.

A TOUS MES AMIS

Nous dédions cette thèse.

INTRODUCTION

« *Le bactériophage de D'HERELLE est aujourd'hui universellement connu. Dût en souffrir la modestie du Professeur D'HERELLE, je dirai que ses travaux sont une des plus belles découvertes bactériologiques depuis PASTEUR.* »

PROFESSEUR GOUGEROT.

C'est en 1917 que D'HERELLE fit, pour la première fois, à l'Académie des Sciences de Paris, une communication sur un phénomène nouveau qu'il venait de découvrir, phénomène dû à un principe lytique qu'il nomma bactériophage.

Depuis, les travaux se sont multipliés et la bibliographie s'enrichit chaque jour d'articles nouveaux, si bien qu'il est très difficile pour celui qui ne suit pas au jour le jour l'évolution de cette question, d'en avoir une idée exacte.

En effet, d'innombrables publications ont fait connaître dans le monde entier le bactériophage, découvert il y a seize ans seulement.

Tous les biologistes et tous les cliniciens, bouleversés par cette importante découverte, ont apporté une attention remarquable à l'étude et à l'application en thérapeutique de la bactériophagie.

Malgré les recherches de tous ces savants, bien des points sont encore obscurs et l'ère des mises aux points, des discussions, n'est point close. Néanmoins, le phénomène décrit par D'HERELLE pose les différents problèmes suivants : la vie, l'immunité, la maladie, la guérison, la mort. Problèmes les plus importants de la biologie, de la pathologie générale et de la philosophie.

Certes, toutes ces inconnues sont loin d'avoir reçu des solutions satisfaisantes ; toutefois, à la lumière des faits nouveaux, des guérisons imprévues, la découverte de D'HERELLE nous laisse entrevoir des horizons inattendus et de nombreux espoirs.

En effet, sans parler des succès obtenus en médecine vétérinaire (extinction de la septicémie hémorragique du buffle, arrêt des épidémies de typhose aviaire, de peste porcine) la thérapeutique par le bactériophage s'est montrée d'une efficacité remarquable et d'une inocuité tellement absolue, qu'on ne peut lui refuser l'accès dans notre arsenal de lutte contre les infections les plus diverses.

Ses mérites ne sont plus à démontrer, au cours de la dysenterie bacillaire, des staphylococcies, des colibacilloses, voire même de la peste et du choléra.

Aussi, avons-nous essayé son emploi dans le traitement de certaines infections puerpérales, et nous croyons pouvoir dire qu'il faudra continuer dans cette voie pour voir un jour traiter convenablement et logiquement ces redoutables streptococcémies, adversaires indomptables du thérapeute.

Dans le service de notre Maître éminent, le Professeur LAFFONT, à la salle Tarnier, nous avons pu étudier l'action du bactériophage, et nous nous permettrons d'insister sur tout ce qui a été fait dans son service.

Il est bien évident que l'action de ce principe lytique est fonction de la manière dont on le manie, et des infections rencontrées. Il joue suivant la loi du « tout ou rien ». Et lorsqu'il semble échouer, après avoir analysé minutieusement les causes de cet échec, il faut alors faire appel à d'autres médications.

Dans ce modeste travail, nous essaierons de faire une synthèse des travaux divers, qui se sont multipliés depuis 1917, nous insisterons quelque peu sur la nature, la biologie de ce principe lytique, et nous rapporterons les faits qui nous ont paru remarquables en thérapeutique humaine curative et préventive.

PREMIERE PARTIE

I. — HISTORIQUE

Au Mexique, en 1909, D'HERELLE observait une épizootie d'origine bactérienne qui sévissait sur les sauterelles. Le microbe en cause se trouvait en extrême abondance dans le liquide intestinal des insectes, atteints de diarrhée profuse.

Voulant détruire ces acridiens, il exaltait l'agent de cette maladie contagieuse, le *cocobacillus acridiorum*, par des passages en séries, réalisés au laboratoire, sur des sauterelles. Et il ensemençait ce bacille exalté, sur de grandes quantités de bouillon qu'il faisait répandre parmi les larves aptères.

Or, à diverses reprises, dit-il, « j'observais, sur les tubes d'isolement ou sur les tubes de repiquage, des colonies échancrées ou des taches vierges au milieu des colonies confluentes. Ces irrégularités de cultures m'avaient intrigué et j'avais bâti une théorie, combien fausse, pour me les expliquer. »

Il avait pensé que ce cocobacille était un microbe de sortie et, pour contracter la maladie, il fallait la présence du cocobacille et du virus filtrant dont il faisait l'agent étiologique de la maladie

Désireux de vérifier cette hypothèse sur certaines maladies humaines, dysenterie bacillaire et typhoï-

de, il filtrait les déjections des malades, en pleine évolution sur bougie et espérait, avec le filtrat inoculé à des animaux de laboratoire, reproduire la maladie humaine. En même temps, il étalait le filtrat et les bactéries jeunes sur gélose, pour voir se manifester les étrangetés des cultures observées auparavant. Les résultats obtenus étaient décevants. Or, un jour, en révisant ses cahiers d'expérience, il remarquait que ces bizarreries se produisaient, avec des déjections prélevées au déclin de la maladie. Et il se mettait alors à examiner les déjections du malade depuis le début de l'affection jusqu'à la fin de son évolution et :

« En août 1916, un sujet adulte, atteint de dysenterie grave à bacilles de Shiga, était en traitement à l'hôpital Pasteur, à Paris. Je prélevais journellement, dit-il, une dizaine de gouttes de ses déjections que j'introduisais dans un tube de bouillon. Après une nuit d'étuve, l'émulsion des déjections était filtrée sur bougie Chamberland. Dans du bouillon, préalablement ensemencé avec le bacille de Shiga, j'ajoutais une dizaine de gouttes du filtrat des déjections, puis je plaçais à l'étuve à 37°.

« Tant que dura la maladie, tous les tubes préparés chaque jour de la même manière donnèrent une culture normale de bacilles dysentériques. Un jour, le tube préparé la veille resta stérile : renseignements pris, le malade présentait une amélioration notable, bientôt suivie d'une franche convalescence.

« Au bouillon ensemencé et additionné de filtrat, resté en apparence stérile, j'ajoutais une émulsion de bacilles de Shiga provenant d'une culture jeune sur gélose, de manière à obtenir un louche prononcé. Le tube fût placé à l'étuve ; après une dizaine d'heures, il était limpide. »

Donc, les déjections qui avaient servi à préparer le filtrat contenait un principe qui provoquait la dissolution du bacille de Shiga.

Puis, D'HERELLE avait l'idée que le principe dissolvant pouvait être un virus pathogène pour la bactérie et il faisait l'expérience suivante :

« J'ajoutais une goutte de culture lysée à une culture, récente en bouillon, de bacilles de Shiga : une quinzaine d'heures après, le bouillon était limpide, toutes les bactéries étaient dissoutes. J'effectuais de même plusieurs passages successifs, introduisant chaque fois une goutte de la culture précédemment lysée dans une nouvelle culture de bacilles de Shiga ; l'action, loin de s'atténuer, devenait plus puissante à chaque passage ; la lyse était de plus en plus rapide. »

Ainsi donc, en un premier temps, D'HERELLE isole des déjections d'un malade amélioré, un principe lysant le bacille de Shiga ; en un deuxième, il montre que ce principe a une action sur les bactéries jeunes, et, fait très important, que son action se reproduit en séries.

Cette lyse s'effectuait en milieu liquide et D'HERELLE cherchait à reproduire les irrégularités de cultures sur milieux solides. Pour cela, il ajoutait une jeune culture de bacilles de Shiga, en bouillon, d'une quantité très faible d'une de ces cultures lysées, et étalait de suite, puis après, une, deux, trois heures d'étuve, une goutte de cette culture sur des tubes de gélose inclinée, il obtenait après incubation la reproduction des étranges aspects qui l'avaient tant intrigués, mais cette fois avec une grande netteté.

« Dans le premier tube, la surface de la gélose était recouverte d'une couche normale de bacilles

dysentériques, mais au milieu de la culture normale de bacilles de Shiga, on observait deux îlots, deux « plages » parfaitement circulaires, où la gélose était nue, sans trace de culture apparente. Le second tube de gélose, ensemencé une heure après le début de l'action, présentait six de ces plages; dans le troisième, préparé après que le principe lytique eût agi pendant deux heures, il y avait une centaine de plages. Le quatrième ne portait aucune trace de culture bacillaire. »

Ce principe se reproduisait donc en cours d'action, et manifestait sa présence par des plages.

A ce principe lysant, D'HERELLE donnait le nom de Bactériophage et désignait le phénomène par le terme de Bactériophagie.

Mais ces faits observés et décrits par D'HERELLE n'ont-ils pas été vus ou pressentis par d'autres chercheurs ?

HANKIN, dans un mémoire ancien, mettait déjà en évidence les propriétés bactéricides de l'eau de Jumma et du Gange vis-à-vis du vibrion cholérique.

En 1915, un Anglais, TWORT, avait observé un phénomène analogue; cet auteur avait constaté, en effet, que parmi des colonies de staphylocoques blancs, isolés de la pulpe vaccinale, certaines d'entre elles prenaient un aspect vitreux et transparent. De plus, si à l'aide d'un fil de platine, mis en contact d'une colonie vitreuse, il touchait une culture normale de staphylocoques, il constatait que celle-ci prenait à son tour un aspect vitreux. Mais, à ces faits, il ne donnait pas l'explication et l'importance que D'HERELLE leur attribuait ensuite.

M. PINOY, notre Maître, au début de la guerre de 1914-1918, alors chargé, au Maroc, de la préparation des vaccins antityphoïdiques, avait isolé une souche

de paratyphique A qui présentait nettement des plaques en tout point semblables à celles que D'HERELLE lui montrait, produites par le bactériophage

En 1917, GILDMEISTER décrivait très minutieusement des aspects particuliers de bacilles d'Eberth, de colibacilles, de bacilles dysentériques; il observait dans leurs cultures des encoches, des incisures, des « mangures » et leur avait donné le qualificatif de « flatterformen ».

ELIAVA, au cours de la guerre, constatait que les eaux de la rivière Koura, qui passe à Tiflis, lyaient des vibrions cholériques après douze heures d'incubation à 37°.

Enfin, NAGEOTTE, en 1919, rapportait que HAFFKINE avait remarqué à plusieurs reprises que des bouillons ensemencés avec le contenu de bubons pesteux, après s'être troublés par suite d'un développement du bacillus Pestis, s'étaient ensuite totalement clarifiés en l'espace de quelques heures. Ce phénomène était connu dans le laboratoire de HAFFKINE sous le nom de « suicide du bacille pesteux ».

Et bien d'autres auteurs encore, ont rencontré des faits qui ne peuvent s'expliquer que par la lumière apportée par D'HERELLE dans l'étude des phénomènes de lyse.

2. — HABITAT DU BACTERIOPHAGE

Pouvons-nous obtenir ce bactériophage à l'état pur et où nous faut-il porter nos investigations pour l'isoler ?

D'HERELLE nous a montré sa présence dans le contenu intestinal de l'homme et des animaux, et surtout convalescents d'une maladie bactérienne, et aussi dans les urines de ces améliorés.

HAUDUROY a mis en évidence le principe lysant dans le sang et les phénomènes observés par cet auteur méritent qu'on s'y arrête quelque peu :

Cet auteur pratique une hémoculture chez un malade atteint de fièvre typhoïde. Au bout de 24 heures d'incubation, il décèle des bacilles d'Eberth, mais à la quarante-huitième heure, tous les bacilles ont disparu dans le liquide. On ensemence ce bouillon resté stérile sur de riches milieux, rien ne pousse et on met en évidence un principe lytique.

DUMAS, en 1920, le décelait cinq fois sur huit dans les matières fécales d'un individu sain, n'ayant jamais eu d'affection intestinale antérieurement. Il le rencontrait également dans les feces du cobaye.

Puis il prouvait qu'il existait dans la terre arable et, bien plus, dans l'eau de la ville de Paris.

Le fait d'avoir rencontré le bactériophage dans les eaux remonte bien loin dans le temps, puisque déjà en 1896, HANKIN avait remarqué les propriétés particulières des eaux du Gange.

1922-23 BEKERICH et HAUDUROY isolaient des races de bactériophage de l'eau de l'Ille et du Rhin.

1924-1925. CHAVANNE, Fernand ARLOING et SEMPE, s'attachant à l'étude de ce point capital pour l'hygiéniste, montraient en 1925, que les eaux de la Seine, de la Garonne, en amont et en aval de Toulouse, de la Loire à Saumur, du port de Brest et de Marseille, etc., contenaient un principe capable de lyser activement des souches bactériennes, de s'exalter par des passages en séries, et voyaient dans ces faits un rôle primordial du bactériophage, dans l'épuration des eaux; aussi, disaient-ils :

« Ainsi s'expliqueraient, du point de vue de l'hygiène et de l'épidémiologie, la stérilisation naturelle des nappes d'eau, ainsi que l'immunité dont jouissent certaines régions ou certains individus à l'égard d'infections d'origine hydrique. »

Etendant leur champ d'investigation, ces auteurs ont examiné les eaux d'Extrême-Orient. L'eau de mer, puisée en rade de Tourane (Annam), au large de Singapour, dans le détroit de Malacca, dans l'Océan Indien par 7° 20' latitude Nord et 63° longitude de Greenwich, en rade de Djibouti, dans la mer Rouge, par 26° 20' latitude Nord et 35° longitude Est de Greenwich, dans le canal de Suez, n'a exercé, après filtration sur bougie Chamberland L. 3, aucune action appréciable transmissible sur le bacille Coli, le bacille typhique, le para A., le Shiga et le vibrion cholérique.

De même, les eaux de l'Océan Atlantique prises en haute mer, dans le Nord, dans le Sud, étaient dépourvues de cette action bactériolytique.

Donc, les eaux du large n'ont aucun pouvoir lytique.

V. BILOUET, en mars 1926, trouvait également que les eaux de la Deule étaient riches en bactériophages, et que ces principes se trouvaient constamment en amont de Lille, et d'une façon inconstante en aval. Cette répartition n'était pas du tout en faveur d'un rôle épurateur du bactériophage pour les eaux de la Deule.

BRONISLAWA FEJGIN, en septembre 1926, confirmait, (comme D'HERELLE, HAUDUROY, ALONG et SEMPE, LANGERON et CHAVANNE l'avaient prouvé), que le principe bactériophage se trouvait dans l'eau de mer puisée dans les ports et souillée par les agglomérations, et par contre, qu'il faisait défaut dans l'eau prise en pleine mer, là où il n'y a plus de microorganismes.

La présence des bactéries est donc une condition *sine qua non* à laquelle est attachée la présence du principe bactériophage.

J. LEMOS, MONTEIRO, en octobre 1926, montrait que dans les eaux du Pinheiros qui baignent Sao-Paulo, on trouve un bactériophage très actif pour le Shiga et de faible activité pour des émulsions de bacilles para B., de bacilles Coli, Flexner, Hiss et Strong.

De même, les eaux du Tiete donnaient un bactériophage anti-Shiga très virulent.

1928 : Henry G. S. MORIN et J. GUILLERM publiaient, en 1928, que les échantillons du Donq-Nai, fleuve de Cochinchine, étaient pourvus de bactériophage, ce qui est à rapprocher des constatations antérieures de HANKIN (1896) sur le pouvoir bactériolytique des eaux du Gange et de la Jumma et de D'HERELLE, colibactériophage isolé au large de l'estuaire du Mékong et un shiga-bactériophage isolé au large d'Alexandrie et de Marseille,

Les eaux de Mytho, Melkong, de Rach-Gia, de Cai-Can, de Tran-Bong, rivières de Cochinchine, possèdent un bactériophage anti-shiga, et, chose remarquable, un degré de salure notable dépassant le taux de un gramme par litre, dans les eaux du Mékong n'a pas empêché la mise en évidence de ce principe.

Depuis toutes ces observations, on commence à se préoccuper, parmi les bactériologistes, de l'importance que peut avoir la présence du bactériophage dans les eaux suspectes de contamination.

Pour expliquer le phénomène de l'épuration spontanée des fleuves, on invoquait autrefois l'influence de l'oxygène de l'air et de la lumière. A côté des actions chimiques et physiques, on a fait depuis une large place aux agents biologiques.

C'est ainsi que FLU, en 1923, attribue aux protozoaires un rôle prépondérant dans la stérilisation spontanée des cours d'eau, qu'ARLOING et SEMPE et CHAVANNE soutiennent que le bactériophage de D'HERELLE ou un virus filtrant analogue est l'agent le plus actif de l'auto-épuration des eaux fluviales et marines, et comme on l'a également rencontré dans la terre, on peut déjà présumer qu'il joue un rôle important dans la dépuraison biologique de la nature et, par conséquent, dans la défense sanitaire naturelle de l'humanité contre un certain nombre d'agents pathogènes.

Mais Paul FABRY, en 1928, se demande avec juste raison si ce principe n'aurait pas, par exemple, la propriété de détruire des germes comme le colibacille, ou simplement de masquer par une lyse suivie la réapparition de formes microbiennes typiques.

D'autre part, la présence de bactériophage dans une eau ne montrerait-elle pas que si cette eau véhicule un principe filtrant, elle pourrait aussi transporter des formes filtrantes de microbes pathogènes ?

On sait, en effet, que HAUDROY a pu mettre en évidence des formes filtrantes de bacilles d'Eberth dans des eaux souillées d'ailleurs, et que BRONISLAWA FEDGIN a isolé deux microbes de l'eau de mer filtrée, l'un se rapproche du streptococcus protéiformis de Thiercelin, hôte habituel de l'intestin de l'homme et pouvant, à l'occasion, devenir virulent; l'autre plus grave, de la fièvre intestinale.

En outre, les études sur le bactériophage ont mis en évidence l'existence de formes filtrantes de très nombreuses bactéries. D'HERELLE, puis IZAR, ainsi que TOMOSELLI, ont vu qu'une culture lysée de colibacilles, de bacilles typhiques et d'autres germes se retroublait parfois, même après filtration sur bougie Chamberland. Ils ont ainsi assisté à la retransformation en bacilles typiques de formes passées à l'état invisible. Ces formes invisibles sont aussi aisément filtrables que le bactériophage; il en résulterait qu'elles peuvent aussi bien que celui-ci, traverser les sables ou terrains de filtration. Si donc, on trouve dans une eau du bactériophage, il se pourrait tout aussi bien que des formes filtrantes de microbes pathogènes s'y trouvent aussi.

« La recherche du bactériophage dans les eaux en temps d'épidémie me paraît de la sorte pouvoir rendre certains services qui viendraient s'adjoindre à ceux que rend déjà l'analyse bactériologique proprement dite, car si les liquides suspects charrient lors de leur filtration des formes de bactéries accompagnées de leur bactériophage, il serait haute-

ment utile de pouvoir, par la mise en évidence relativement facile de celui-ci, être mis en garde contre celles-là. »

Donc, si on admet que la présence du colibacille dans une eau doit faire considérer celle-ci comme suspecte, l'absence de colibacille ou d'autres microbes intestinaux ne prouve pas, d'une manière absolue, que cette eau n'est pas polluée (le nombre de microbes, quand il est abondant, est toujours une raison de suspecter l'eau).

Et nous rapprocherons naturellement de cette idée, une méthode aisée de dépistage de l'épizootie de peste murine. D'HERELLE a constaté, en effet, que la recherche de la virulence du bactériophage du rat pour le bacillus pestis était de beaucoup la meilleure pour le dépistage d'une épizootie murine. Il convient d'opérer sur des échantillons groupant les crottes de vingt à trente rats.

La recherche peut s'effectuer, sans qu'il soit nécessaire de capturer les rats, sur des crottes ramassées dans les endroits fréquentés par ces animaux.

En terminant ce chapitre, nous n'oublierons pas que c'est dans les eaux d'égouts que Vladimir SERVIC isola des races de staphylocoques et de streptocoques, de même que W. I. GOUGH en 1930.

BACTERIOPHAGE ET PLACENTA

Nombre d'auteurs ont constaté que différentes formes microbiennes sont susceptibles, dans certaines conditions, de franchir le tissu placentaire.

D'autres, comme GRASSET, NATTON LARRIER, G. RAMON, ont montré que des produits microbiens, toxines et anatoxines, ne traversaient pas le placenta, tandis qu'au contraire, les antitoxines, homologues ou hétérologues, le franchissent aisément.

Aussi E. GRASSET (C.R.S.B., 1^{er} avril 1927) s'est-il demandé comment se comportait le bactériophage en regard du filtre placentaire.

A cet effet, il utilise un coli-bactériophage et expérimente sur des lapines et cobayes :

« Une lapine pleine à terme reçoit à 9 heures, en injection intraveineuse, 10 cc. de filtrat coli-bactériophage.

« La lapine est saignée, agonisante 7 heures après l'injection.

« On extrait par césarienne 5 petits à terme et vivants qui sont aussitôt saignés — ponction cardiaque aseptique après ouverture de la paroi thoracique.

« On ensemence le sang maternel et celui des petits dans des tubes de bouillon contenant une culture de *B. coli*, âgé de 16 heures. On reporte quatre gouttes de chaque tube ainsiensemencé sur une gélose inclinée. Etuve à 37°.

Les tubes contenant le sang maternel s'éclaircissent progressivement et sur gélose inclinée apparaissent des taches caractéristiques de la lyse.

Les tubes contenant le sang des petits ne présentent aucun phénomène.

Des expériences analogues ont été faites sur la femelle du cobaye.

L'élément bactériophage ne traverse donc pas dans ces conditions la barrière placentaire.

Et ces expériences montrent une fois de plus que le placenta se comporte comme une membrane sélective vis-à-vis des éléments figurés ou non qui arrivent à son contact.

LE BACTERIOPHAGE CHEZ LE NOUVEAU-NE

R. PIERRET et V. BILOUET ont voulu voir si le nouveau-né était porteur de bactériophage.

Pour cela, ils prélèvent chaque jour à l'aide d'une sonde fine dans le rectum, des matières qu'ils mettent en bouillon, et qu'ils examinent après incubation à l'étuve à 37°.

Jusqu'au quatrième jour, ils ne trouvent point de bactériophage dans le méconium. Au douzième jour, toutefois, ces auteurs le mettent en évidence dans les selles du nouveau-né.

Dans une autre expérience, le principe lytique est isolé le septième jour seulement.

Or, ni la composition, ni la réaction du milieu intestinal du nouveau-né, ne pouvaient faire obstacle à la persistance ou au développement du bactériophage ; il faudrait expliquer que des facteurs interviennent pour provoquer sa disparition jusqu'au septième jour.

D'autre part, un bactériophage ingéré par un adulte se retrouve deux à trois jours après dans les selles.

Chez des nouveaux-nés, on fait ingérer du bactériophage depuis moins de vingt-quatre heures jusqu'à 6 jours. Jamais, on n'a pu isoler le bactériophage ingéré.

Aussi, PIERRET et BILOUET affirment-ils que pendant la période de la vie de l'enfant qui s'étend de la naissance au septième jour, tout principe lytique ingéré naturellement ou artificiellement, disparaît au cours de la traversée digestive, ou se trouve modifié de telle sorte qu'il ne peut être mis en évidence dans le méconium ou dans les selles.

3. — *TECHNIQUE DE LA RECHERCHE DU MICROBE FILTRANT BACTERIOPHAGE*

Maintenant que nous savons qu'il existe dans les selles, dans le sang, dans les urines des individus convalescents de maladies infectieuses, qu'on le rencontre également dans les eaux polluées, dans les égouts et dans la terre, voyons comment nous pouvons le mettre en évidence et l'extraire de ces différents milieux.

D'HERELLE [C.R.S.B. 1917 - 7 - XIV] nous indique que l'on doit prendre deux à trois gouttes de selles diarrhéiques et les ensemercer dans 20 cc. de bouillon et filtrer sur bougie Chamberland L. 3.

S'il s'agit de selles moulées, on en émulsionne gros comme une lentille dans 20 cc. de bouillon et après une nuit d'incubation à 37°, on filtre sur bougie Chamberland L.3. Une trace du filtrat est inoculée à une culture louche de bacilles de Shiga, en bouillon jeune de quelques heures.

a) Si le filtrat est actif, on verra l'émulsion peu à peu devenir limpide et la lyse se faire en totalité.

b) Lorsque le filtrat n'est pas énergique, on prend 1 cc de ce filtrat, et on ajoute une goutte d'une culture en bouillon de vingt-quatre heures de bacilles de Shiga. Puis, on porte le tube à l'étuve à 22° pendant dix-huit heures, puis pendant trois heures à 37°. Si le bactériophage est abondant, toute la culture sera lysée et on aura un bactériophage à l'état de pureté.

c) Enfin, si le bactériophage n'est pas abondant, le bacille de Shiga cultive plus ou moins abondam-

ment ; le tube sera louche et alors on fait une culture sur gélose et là trois cas peuvent se présenter :

1° Le bactériophage est absent : on a une culture normale de Shiga,

2° Le bactériophage présent et peu virulent : on voit alors sur la gélose des taches, des plages plus ou moins nombreuses. La grandeur de ces taches va de l'étendue de la pointe d'une aiguille à un diamètre de 1 millimètre environ.

3° Le bactériophage est très virulent.

N. B. — La même technique est employée pour la recherche du bactériophage, au cours des typhoïdes et paratyphoïdes, dans toutes les maladies microbiennes à manifestations intestinales.

*LISTE DES BACTERIOPHAGES
ACTUELLEMENT CONNUS*

On a constaté jusqu'à ce jour que des bactériophages exerçaient leur action sur les :

B. Dysenteriae (Hiss, Flexner, Shiga) :

Bacilles intestinaux divers : Bacille du rouget du porc.

B. Gallinarum et bacilles voisins : B. diphtérie.

Pasteurella bovis : B. subtilis.

B. typhosus, paratyphosus A. et B. : Bactérie des nodosités des légumineuses.

B. Typhi murium	: Staphylocoques.
B. Coli	: B. suipestifer.
B. Proteus	: Enterocoques.
B. Enteridis	: Streptocoques.
Vibrien cholérique	: Pyocyanique.
B. Pestis	: Méningocoque (PFLAZ.)
Pneumobacille de Fried- lander	: Gonocoque.
Bacille de la Flacherie du ver à soie	: Catharralis.

Parmi cette liste déjà nombreuse et susceptible de s'augmenter, nous décrirons les moyens d'obtention du bactériophage antistreptococcique.

Ce bactériophage est très difficile à obtenir et de plus, son activité est très réduite.

Néanmoins, le streptocoque reste toujours « la mauvaise espèce » que décrivait déjà METCHNIKOFF, la plus redoutable avec celle de la gangrène.

Le bactériophage du streptocoque a été obtenu dès 1922 par L. PROKOWSKI (Med. Klin. 1922, 18, 474) ; EICHOF (Deutsche Med. Wchnschr 122, 47, 756) et MAC KINLEY (Ach. Int. Med. 1923, 32, 899).

Plus récemment, SWARTZMANN, de New-York, isole un bactériophage de l'érysipèle et Mme ASHESHOW a trouvé un streptophage dans les eaux d'égouts de Zagreb.

Achille URBAIN, P. ROSENTHAL et L. CHAILLOT obtiennent un bactériophage du streptocoque de la gourme des chevaux et de la mammite contagieuse de la vache (C. R. S. B., 25 octobre 1929), de la façon suivante: on introduit dans une fosse septique, fonctionnant normalement, des crottins de chevaux, puis, tous les deux jours, pendant quinze jours, on y verse un litre de culture de streptoco-

que en bouillon glucosé. On prélève ensuite du liquide sortant de la fosse que l'on filtre sur bougie Chamberland L. 3. Le filtrat obtenu contient d'emblée un bactériophage très actif sur une souche de streptocoques gourmeux sur neuf éprouvées.

En utilisant la même technique, et en mettant des matières fécales de vache, ces auteurs ont pu obtenir un bactériophage qui lyse complètement deux souches de streptocoques de la mammité de la vache.

Cette technique montre, en outre, le rôle considérable joué par le bactériophage dans l'épuration des eaux usées.

Vladimir SERTIC (C.R.S.B., 1929, 102, 182), indique ensuite que les races de bactériophages virulents pour les diverses variétés de streptocoques sont relativement rares et pour les obtenir, il utilise la méthode employée dans le laboratoire de Mr I. ASHESHOW, pour isoler la première race de bactériophage antistreptococcique anhémostatique des eaux d'égouts de Dubrovnick (Yougoslavie).

On dilue 200 cc. de bouillon concentré (milieu d'ASHESHOW (C.R.S.B.1924, p. 360) avec 800 cc d'eau d'égouts. Après avoir ramené la réaction de ce liquide au Ph. 7,8 - 8,0, on ensemence avec le contenu d'un tube 10 cc. de culture jeune de streptocoque (de 12 à 24 heures).

Après une incubation de 24 heures à l'étuve à 37°, on filtre sur bougie Chamberland L. 3, et on recherche dans le filtrat la présence de streptophage.

De cette façon, il a obtenu une race particulière de streptophage.

Puis à partir du pus et de crottins de chevaux gourmeux, il en a isolé une deuxième virulente pour le streptocoque de la gourme.

Le bactériophage contre le streptocoque anhémo-lytique n'agissait pas sur le streptocoque gourmeux et inversement.

Puis, W. I. GOUGH (C.R.S.B., 24 octobre 1930) avec la même technique de SERTIC isole des eaux d'égoûts, un streptophage d'une polyvalence remarquable. Cette race est active pour les souches de streptocoques anhémo-lytiques et gourmeux, pour le streptocoque de SHWARTZMANN. Toutefois, il y a encore des streptocoques anhémo-lytiques et hémolytiques qui sont complètement résistants.

Cette étude rapide montre que les streptocoques se comportent très différemment les uns des autres, et c'est pourquoi en pathologie humaine, au cours des septicémies causées par ces germes microbiens, certaines guérissent et d'autres, quoiqu'on fasse, évoluent fatalement vers la mort.

Enfin, D'HERELLE a préconisé (C.R.S.B., 1930, t. 104, p. 1.254) les repiquages en milieu d'alcalinité maximum pour éliminer le bactériophage de la culture mixte avec *B. typhi-murium*.

(La souche résistante au bactériophage était devenue sensible après purification.)

Aussi, comme toutes les races de streptocoques hémolytiques isolés des cas de septicémies, surtout de septicémies puerpérales, étaient tout à fait résistantes à l'action du bactériophage, Vladimir SERTIC (C.R.S.B., 28 novembre 1930), s'est demandé si les repiquages en milieu d'alcalinité maximum ne modifieraient pas la résistance de ces streptocoques.

A cet effet, il ensemence un streptocoque 36 dans du bouillon d'ASHESHOW (Ph : 7,6) et il le repique dans des solutions à alcalinité croissante 0,05 à 0,25. Il obtient enfin une souche 36 s. IV, qui, mélangée

aux eaux d'égoûts, suivant la technique exposée plus haut, donne, après filtrage, un bactériophage lysant partiellement 36 s. IV. Après deux passages, on exalte la virulence au maximum.

Ce bactériophage s'est montré actif pour diverses souches de streptocoques hémolytiques, mais complètement inopérant pour les streptocoques anhé-molytiques et hémolytiques attaqués par le streptophage polyvalent de GOUGH (C.R.S.B., 1920, t. 105, p. 198) et par les streptophages isolés jusqu'ici.

Ces expériences montrent, une fois de plus, le fait qu'une souche bactérienne absolument résistante, au contact direct du bactériophage, devient accessible à son action, si on exalte préalablement le bactériophage aux dépens d'une souche intermédiaire de moindre résistance.

Et pour terminer, nous ferons remarquer que, parfois, si l'on obtient des échecs thérapeutiques, *in vivo*, contre le streptocoque, on peut avoir affaire à des formes filtrantes streptococciques que RAMSINE, HAUDUROY, Ch. GRANCLAUDE, Ph. LESBRE et P. FOULON ont pu mettre en évidence même dans des ganglions lymphogranulomateux. (C.R.S.B. 26-10-1930.)

PHENOMENE DES CULTURES SECONDAIRES

F. D'HERELLE et P. HAUDUROY ont signalé à maintes reprises qu'on observait parfois que des milieux, obtenus en filtrant, à travers des bougies imperméables aux bactéries, des émulsions bactériennes bactériophagées, se retroublaient après un temps variable allant de quelques jours à quelques semaines.



Fig. 1. — Microbes sensibles au bactériophage.

1. Colonies de bactériophages espacées. — 2. Colonies plus nombreuses.
3. Colonies presque confluentes. — 4. Bactériophagie totale.

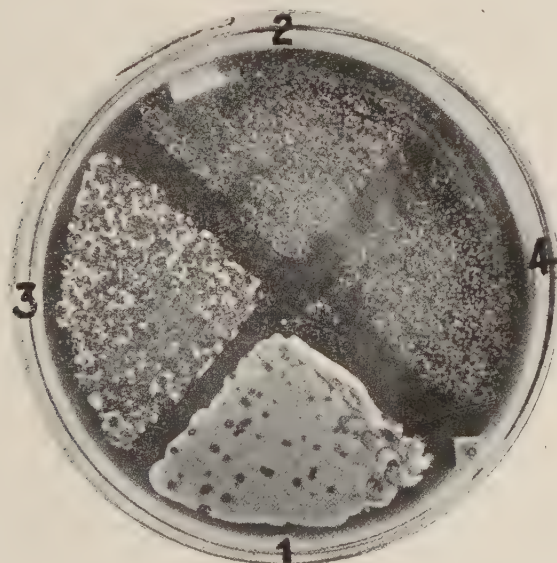


Fig. 2. — Microbes résistant au bactériophage.

1. Colonies de bactériophages espacées. — 2. Colonies plus nombreuses. — 3. Colonies presque confluentes. Demeurent seules les colonies de microbes résistants. — 4. Aspect punctiforme des colonies de microbes résistants à la bactériophagie.

(d'après les archives *dermato-syphiligraphiques de la Clinique de l'Hôpital Saint-Louis*). Tome II - Fascicule III (D'HERELLE).

Ainsi, quand après avoir préparé du bactériophage antishiga, par exemple, on filtre le milieu clair obtenu ; on est souvent surpris de voir le filtrat se troubler au bout d'un certain temps. On croit qu'il s'agit d'une impureté, mais un examen plus approfondi montre qu'il n'en est rien.

En effet, lorsqu'on essaie de lyser une souche de B. de shiga, par un bactériophage moyennement actif, le tube, d'abord limpide, se retrouble ensuite et on peut reproduire ce phénomène à volonté avec le Shiga, le Colibacille et l'Eberth.

Mais, il n'en est plus de même quand le bactériophage utilisé est très virulent ; les cultures secondaires après filtration sont beaucoup plus rares, elles se produisent tardivement, plusieurs jours, voire quelques semaines après.

Le trouble apparu dans les cultures de B. de Shiga, lysées et filtrées, présente différents aspects. Parfois, il est léger et ressemble à du blanc d'œuf en raison de son opalescence ; puis, peu à peu, le trouble s'accroît, des ondes moirées apparaissent et on a alors l'aspect d'une culture normale.

Dans d'autres cas, le milieu devient clair et tient en suspension des agglutinats très nets, petits ou gros.

A ces différents aspects macroscopiques correspondent des images microscopiques particulières.

Les tubes opalescents contiennent des grains très petits gram-négatif.

Les agglutinats présentent des masses et des micrograins gram-négatifs.

Ces granules ont un diamètre variant depuis la limite de visibilité jusqu'à 2, parfois 3 μ ; les plus

volumineux affectant la forme de cocci plus ou moins réguliers.

Et, caractère singulier, la grande majorité ou tous sont gram-négatif, même quand il s'est agi d'un staphylocoque qui est toujours gram-positif.

Si l'on repique ces cultures secondaires en bouillon simple, ou elles ne se développent point, ou n'apparaissent qu'après plusieurs jours; par contre, leur développement est rapide en bouillon-sérum.

Alors, on peut obtenir par repiquages successifs, le retour à la forme bactérienne normale (ce qui prouve qu'il ne s'agissait pas d'une impureté), ou bien une culture indéfiniment semblable contenant en suspension des granules.

Cette culture particulière représente pour D'HERELLE et HAUDUROY la symbiose parfaite Bactérie-Bactériophage.

Cette symbiose peut être rompue et D'HERELLE a d'ailleurs préconisé une méthode particulière, en milieu d'alcalinité croissante (voir supra, bactériophage antistreptococcique, page) pour isoler le typhi-murium du bactériophage correspondant.

Dans d'autres cas, cette symbiose peut être définitive.

« En outre, la vitalité de ces symbioses parfaites bactérie-bactériophage est considérable. On sait que la vitalité du B. de Shiga en bouillon, ne dépasse pas quelques semaines; or, une symbiose Shiga-Bactériophage nous a donné des sous-cultures après une conservation de près de dix années en ampoules scellées.

« Ces faits pourraient expliquer, en épidémiologie, certaines réviviscences de maladies infectieuses,

dont la genèse ne peut être actuellement découverte. » (HAUDUROY.)

Enfin, l'étude de ces cultures secondaires après filtration et leur retour à la forme bactérienne normale, ébranle bien fortement la théorie de la fixité des espèces bactériennes

En effet, ce trouble est causé par une culture discrète de bactéries résistantes ; leur origine ne peut que résulter du passage à travers les bougies des formes bactériennes infra-visibles.

Et l'on peut se permettre de dire que sous l'influence du bactériophage, des microbes tels que le shiga et ceux du groupe d'Eberth-Coli prennent des formes assez petites pour pouvoir traverser des filtres de porcelaine.

Ces faits d'expérience ont d'ailleurs été confirmés par l'étude très intéressante de HAUDUROY sur les formes filtrantes naturelles de certaines bactéries.

4. — PROPRIETES DU BACTERIOPHAGE

1° PROPRIÉTÉS INTRINSÈQUES

A. — *Le Bactériophage traverse les filtres :*

Cette propriété est une des plus importantes, elle est, à la base de la technique d'isolement. Le bactériophage traverse tous les filtres de porcelaine, les filtres de collodion à une ou deux épaisseurs.

B. — *Le Bactériophage est invisible :*

On ne peut avoir une figure du bactériophage ni par le microscope, ni par l'ultra microscope, ni par quelque méthode que ce soit.

C. — *Le Bactériophage et ses dimensions :*

Les opinions des auteurs peuvent être réunies en 3 groupes :

1° D'HERELLE, WOLLMANN, PRAUSNITZ et BECHEHOLD, lui affectent la mesure de 20 à 30 μ .

2° D'après STASSANO et BEAUMONT, le Bactériophage aurait les dimensions inférieures à 1 μ .

3° Selon LEVADITI et NICOLAU, il aurait 2,7 μ , et ces dimensions si réduites, semblent indiquer que les corpuscules d'autres virus filtrants (vaccine, rage, encéphalite léthargique) qui traversent les membranes de collodion de même porosité (LEVADITI et NICOLAU) doivent être beaucoup plus petits que la micelle de la sérum-albumine.

D. — *Bactériophage et dialyse :*

D'après J. MAISIN, le bactériophage ne dialyse pas. Ce n'est donc pas un cristalloïde.

Il est complètement précipité par le sulfate d'am-

moniaque à saturation, et il est toujours actif dans le précipité.

Enfin, dans le sulfate d'ammoniaque à demi-saturation, il est aussi à peu près complètement précipité.

2° ACTION DES AGENTS PHYSIQUES

A. — *Le Bactériophage est sensible à l'action de la chaleur.*

D'HERELLE a montré, en effet, que sa destruction se faisait à 65°; pour KABESHIMA, elle se ferait entre 65° et 70°.

Pour GRATIA et JEAUMAIN, le bactériophage antistaphylococcique serait tué à 61°-62°.

D'HERELLE et POZERSKI reprennent en 1921 leurs expériences et voient disparaître l'activité lytique du bactériophage antishiga, seulement entre 72° et 75°.

Pour le bactériophage antiparatyphique, l'atténuation commencerait à 64°, vers 62° pour l'antityphique et l'inactivation complète serait obtenue à 75°.

Enfin, le bactériophage antistaphylococcique serait inactivé à 60° et sa destruction aurait lieu à 75°.

DE NECKER en 1922, montre que jusqu'à 48°, l'activité du bactériophage est la même, de 48° à 60°; l'activité du bactériophage diminue ensuite légèrement et, à une température plus grande que 60°, l'activité du bactériophage diminue très vite pour devenir nulle aux environs de 70°.

En outre, la lyse se fait rapidement à 37°, plus lentement à 20°, et ne se produit ni à 0°, ni à une température inférieure.

En résumé, nous pouvons dire que toutes les souches de bactériophage se comportent sensiblement de la même manière, vis-à-vis de la température; au-dessus de 60°, elles s'atténuent plus ou moins vite, suivant l'espèce bactérienne en cause. Toutes sont tuées vers 75°. Dans le phénomène signalé par TWORT, le principe lysant était tué à 60°.

Enfin, nous signalerons que des races thermorésistantes ont été décrites par HAUDUROY.

B. — *Rayons ultra-violets.*

En 1923, Ch. ZÆELLER montre que le bactériophage du Shiga, soumis aux rayons U.V. est tué un quart d'heure après.

Les rayons U.V. ont donc la même action sur les bactéries et sur les bactériophages correspondants.

C. — *Action de l'émanation du radium.*

Roger FISHER et Henri WOHLER en 1927, étudient l'action de l'émanation du radium, sur des bactéries et leurs toxines, et constatent que (un fil de soie, chargé du microbe à étudier mis dans 1 cc. de sérum radiatif, contenant 2,5 millicuries) tous les microbes non sporulés ne peuvent se développer.

Toutefois, les spores charbonneuses éprouvent un retard dans leur développement.

Quant aux toxines : tétanique, diphtérique, tuberculinique, elles n'ont rien perdu de leur pouvoir ordinaire.

Il en est de même pour le bactériophage qui reçoit des émanations de radium sans être détruit. Paul BRUSTAERT constate, en effet, que le bactériophage n'est pas détruit par l'exposition prolongée au rayonnement radioactif (énergie, radio-active, mesurée en rayons γ , équivalente à 0,915 gr. de radium).

Un bactériophage d'HERELLE P. de virulence moyenne, irradié pendant vingt-quatre heures, est à peine atténué.

Toutefois, les microbes soumis à l'action de l'émanation de radium (radon) perdent leur propriété de se multiplier dans les milieux de culture, tout en conservant leur mobilité. Est-ce que ces bactéries se prêtent au développement du bactériophage ? (Le radium métal n'exerce pas d'influence nuisible sur les principes lytiques, il est de même de l'émanation de ce métal).

R. BRUYNOGHE et W. MUNDT montrent, en effet, que des bactériophages, même après 3 jours de contact avec 7 à 8 millicuries d'émanation, ont conservé toutes leurs propriétés et se cultivent parfaitement en série.

Ces auteurs soumettent alors des bacilles typhiques irradiés et le bactériophage correspondant à l'émanation de 7 à 8 millicuries pendant 56 heures et remarquent l'absence de bactériophage à la sixième dilution dans la culture (bactérie, bactériophage) irradiée.

BORDET avait d'ailleurs déjà établi que le bactériophage ne se développait que si le milieu de culture se prêtait à la multiplication des germes réceptifs. Cette expérience de BRUYNOGHE et MUNDT aussi élégante que précise, vient confirmer cette conclusion et établir qu'il en est de même quand les microbes ne se multiplient plus sous l'action du radium.

3° ACTION DES AGENTS CHIMIQUES.

A. — *Glycérine*.

La glycérine pure tue le bactériophage; dans la glycérine à 50 %, il est également détruit.

Si nous laissons cette glycérine se concentrer lentement à la fin de l'expérience, le bactériophage est encore vivant. Il est *accoutumé*. Et D'HERELLE, avec juste raison, a tiré un grand parti de ce fait dans la discussion sur la nature du bactériophage.

B. — *Sels de quinine.*

ELIAVA et POZERSKI ont signalé que le monochlorhydrate de quinine détruit le bactériophage de façon élective.

Toutefois, BRUSTARET publie qu'aucun de ses bactériophages essayés (antistaphylocoque doré, entérocoque, D'HERELLE, LOUVAIN, Shiga P.³, Shiga Dyle) n'a été détruit, après trente-six heures de séjour dans une solution de monochlorhydrate de quinine à 4 % (maximum de solubilité dans l'eau). Quelques-uns s'en sont trouvés affaiblis.

La réactivation a montré deux essais fructueux.

C. — *Ether.*

a) *Vapeurs d'éther.*

Le Bacillus Coli résiste pendant 3 heures aux vapeurs d'éther.

Les spores charbonneuses ne se développent plus après 24 heures de contact.

Le bactériophage n'est pas diminué dans son activité pendant les deux premiers jours. Après cinq jours, un ralentissement se manifeste dans sa virulence, mais il n'est pas inactivé complètement. (G. TEMPE et M. UHLHORN).

b) *Ether en contact direct.*

Le Colibacille et les spores charbonneuses sont tués après une heure de contact.

Du cinquième au septième jour, la bactériophagie se ralentit et ne se fait qu'en douze heures.

Avec un bactériophage d'un colibacille, la lyse s'est même montrée après quinze jours de contact.

En général, le bactériophage n'est plus décelable après huit à douze jours.

Certains bactériophages sont détruits après trois jours.

D. — *Chloroforme.*

a) *Contact direct :*

Des bactériophages pour le Coli, Q. et S. ne sont pas détruits au bout de douze jours de contact, tandis que le bactériophage antistaphylococcique n'était plus actif après trois jours (TEMPE et UHLHORN).

Les bactériophages sont donc différemment sensibles à l'action de l'éther et du chloroforme.

D'ailleurs, l'affaiblissement qu'ils manifestent n'est que passager, car des passages ultérieurs, en dehors de l'éther, permettent aisément la récupération de l'activité initiale.

Les résultats obtenus par TEMPE et UHLHORN plaident donc contre l'hypothèse diastasique du bactériophage, et est plutôt favorable à la théorie du virus parasitaire des bactéries de D'HERELLE.

E. — *Antiseptiques.*

a) *Eau de Javel :*

Le bactériophage n'est pas atteint par l'eau de Javel au 1/10 et au 1/1000 (Mme A. GRIGORIEFF).

Toutefois, F. ARLOING et L. LANGERON déterminent l'action de l'eau de Javel sur les microbes et bactériophages correspondants.

Ils expérimentent sur le bacille typhique, le colibacille et le bacille de shiga, et les bactériophages correspondants.

Le bactériophage javellisé a été constamment inactif pour tous les microbes, même après un contact avec la dilution à 1 p. 1.000 d'eau de Javel.

Et il semble pour ces auteurs que l'action de l'eau de Javel se fasse plus intensément sentir sur le bactériophage que sur le microbe correspondant, et que les dilutions qui n'empêchent pas la culture du microbe, inactivent cependant le bactériophage correspondant.

b) *Bichlorure de mercure.*

D'HERELLE a montré que le bactériophage résiste au bichlorure de mercure beaucoup mieux que les bactéries.

Une solution de bichlorure de mercure au 1/200 agit sur le bactériophage et le détruit en trois jours.

PRAUSNITZ et FIRLE ont prouvé qu'une solution au 1/10.000 détruisait le bactériophage en vingt-quatre heures.

Et PROCA G. pense qu'il est possible de stériliser par le bichlorure de mercure une culture lysée, riche en bactériophage, sans que celui-ci soit détruit: au 1/7.000, le bichlorure de mercure tue en 60' le bacille Coli résistant d'une culture lysée par un bactériophage anticoli. En même temps, on constate que le principe lytique de cette culture stérilisée au bichlorure de mercure et conservé à l'abri de la lumière, à la température du laboratoire, n'est pas détruit.

Le bactériophage offre donc une très grande résistance en bichlorure de mercure. Aussi, pourrait-on préparer le principe lytique en stérilisant par ce sel les cultures lysées, de sorte qu'on sera à même de remplacer par une procédé plus simple la filtration qui réclame le contrôle bactériologique des filtrats.

c) *Antiseptiques divers :*

K. WOLFF et W. JANSEN étudient l'action de divers antiseptiques sur les bactériophages : antityphiques, anticoli, antidyentériques, antistaphylococciques.

Ces antiseptiques sont : l'optochine, l'eucupine, la vucine, le chinisol, le yatren, la tryptaflavine, le rivanol et le vert de malachite, et ils constatent que si, à une culture de ces bactéries, additionnée du bactériophage correspondant, on ajoute une certaine quantité de l'un des antiseptiques mentionnés, les étalements sur gélose faits 24 heures après, ne présentent aucune plage. Les tubes témoins oui. Toutefois, le bactériophage n'est pas détruit ; il est présent à l'état latent.

N. B. — De très faibles quantités, au contraire, d'une substance antiseptique (chinisol à 1/4.000) peuvent activer l'action du bactériophage : en présence de l'antiseptique, les plages sont plus nombreuses et plus étendues sur les étalements en gélose après 24 heures d'incubation.

Enfin, ces auteurs remarquent aussi que le bactériophage est susceptible de s'accoutumer à l'action de ces antiseptiques.

d) *Résistance du bactériophage à certaines substances chimiques.*

BRUYNOGHE et P. BRUSTAERT mettent pendant 36 heures différents bactériophages au contact de solution d'iodure de potassium (25 %-50 %), de sulfo-cyanate de potassium (20 %-50 %) et de chlorure de manganèse (30 %-50 %) et observent que :

a) Les différents bactériophages résistent d'une manière inégale à l'action de ces quelques substances utilisées.

b) Des bactériophages de provenance différente

et agissant sur les mêmes germes peuvent présenter des différences tout aussi marquées dans leur résistance vis-à-vis de ces substances.

c) Un bactériophage très résistant vis-à-vis d'un sel peut être d'une fragilité relative au contact d'un second sel, alors que d'autres présentent une résistance marquée à l'égard de ces trois sels essayés, et ils concluent à la pluralité des bactériophages, ce qui vient à l'encontre de l'Unité, théorie défendue par D'HERELLE.

4° PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES

a) *Bactériophage et réaction du milieu :*

En 1921, GRATIA constate que l'inhibition de la bactériophagie est nettement influencée par la réaction du milieu.

Elle est d'autant plus intense que la concentration en ions H, du bouillon est plus faible : elle est légère en bouillon neutre (Ph = 7,0), moindre en milieu acide (Ph = 6,8), très marquée en milieu alcalin (Ph = 8,5).

En 1930, une étude très complète est entreprise par S. SIERAKOWSKI et F. ZABLUDOWSKA, sur le Ph limite des bactériophages, et voici leurs conclusions: :

a) Le Ph limite des bactériophages diffère de celui qui tue les bacilles correspondants ;

b) Il varie pour les divers bactériophages ;

c) Il dépend de la température : lorsque celle-ci s'élève, elle ramène le Ph limite vers la neutralité. La lyse se fait rapidement à 37°, également à 20°, mais plus lentement, ni à 0° ni à une température supérieure à 40° ;

d) L'action du Ph est graduelle, sans transitions brusques. Ainsi, le bactériophage shiga-Kruse, qui produit des taches de lyse sous deux formes (grandes et petites) ne donne, au Ph limite, qu'un seul type de taches, les grandes taches disparaissent les premières ;

e) L'action du Ph est irréversible : la neutralisation du milieu n'amène pas la réapparition du bactériophage ; ce fait est confirmé par WOLMANN.

f) Les bactériophages, en milieu acide, sont plus résistants que les bacilles correspondants.

Et, à ce propos, IGOR N. ASHESHOV publie qu'il a rencontré, en 1922, une souche de bactériophage B. 5 F. III, possédant la propriété de lyser dans un milieu s'acidifiant. Et, en outre, ce bactériophage, tout en perdant sa virulence, peut être accoutumé à l'action novice de l'acide. Il en conclue que « l'accoutumance est l'apanage des êtres vivants ».

Enfin, les auteurs SIERAKOWSKI et ZABLUDOWSKA montrent que les bactériophages de Shiga et Eberth disparaissent au même Ph et les bacilles ont aussi le même Ph limite (4,2).

Le bacillus Coli ne succombe qu'à Ph: 3,8 et son bactériophage disparaît à 3,0.

Le Staphylocoque et le Protéus Hx. 19 sont aussi plus fragiles que leurs bactériophages.

D'après D'HERELLE, les bactériophages résistent aux différents agents physiques et chimiques, mais sont extrêmement sensibles à la réaction acide. Si la réaction du milieu est un tant soit peu acide, la durée de conservation des corpuscules bactériophages ne dépasse pas quelques semaines, les tubes étant maintenus à la température du laboratoire, alors que cette conservation semble être à peu près illimitée en milieu alcalin.

Mme et M. E. WOLMANN montrent enfin que le staphylocoque est tué par l'acide chlorhydrique au 1/250, Ph : 2,57 en 24 heures et au 4/100 Ph : 4,65.

Toutefois, il conserve, en partie, sa fonction antigénique.

b) *Bactériophage et antigène.*

L'injection répétée de bactériophage à un animal détermine l'apparition d'anticorps spécifiques. Injectons par exemple, cinq fois, à huit jours d'intervalle, à un lapin, un bactériophage lysant le bacille de Shiga. Prenons le sérum de l'animal préparé. Ajoutons-en une goutte à un mélange de B. de Shiga + bactériophage. La lyse ne se fait plus. Le sérum est antilytique.

Ce sérum a d'ailleurs des propriétés bien complexes, car ce que l'on injecte à l'animal pour le préparer n'est pas simple. C'est en effet le résultat de la lyse d'une bactérie par le principe lytique, c'est-à-dire au moins : le principe lytique, les produits qu'a pu sécréter le microbe pendant sa vie, les produits de désintégration de la cellule bactérienne, les poisons qui résultent de cette désintégration.

D'HERELLE a montré, en outre, que le sérum antilytique est sensibilisant. Soit du sérum antibactériophage Shiga, injections-le à une souris en même temps qu'une dose non mortelle de bacilles dysentériques. La souris meurt.

Nous connaissions jusqu'ici des sérums préventifs, antitoxiques qui guérissaient les maladies. Nous voici maintenant en possession d'un sérum qui *favorise l'infection*.

On est donc conduit à admettre par cela même que le bactériophage joue un rôle important dans l'Immunité.

c) *Bactériophage et chimiotaxie.*

Jean KABELIK et K. KUKULA, utilisant un appareil tubulaire où le bactériophage est nettement séparé par des matières poreuses des bactéries sensibles, remarquent que la diffusion du bactériophage est considérable quant à son accélération.

Et pour ces auteurs, il est difficile d'expliquer ce phénomène, et il faut probablement supposer un mouvement actif du bactériophage. Le bactériophage est attiré par les parties sensibles (bactéries).

d) *Bactériophage et vieillissement.*

BORDET dit, dans le *Brit. Med. Journ.*, 3 février 1923, p. 177 : « Il est difficile de croire qu'un virus puisse être toujours prêt à attaquer le bactérie, quel que soit le temps pendant lequel il a été affamé, c'est-à-dire pendant lequel il n'était pas approvisionné de bacilles vivants représentant son aliment nécessaire. Tenu longtemps inactif, le virus présentera, selon toute probabilité, un retard appréciable avant de reprendre ses facultés agressives. »

Et IGOR N. ASHESHOV montre que la souche de bactériophage B. 5 Fl. II perd bien vite sa virulence pendant le temps où elle est affamée. Mais sa virulence est récupérée par des passages en séries.

Donc l'atténuation de la virulence par le temps et son rétablissement par des passages est prouvée : argument qui plaide en faveur de la théorie du Bactériophage *être vivant* : car seul l'être vivant peut perdre sa virulence et la retrouver.

5° AGENTS BIOLOGIQUES

a) *Bile et bactériophage.*

La bile de bœuf a la propriété, même en petite

quantité, d'arrêter l'action lytique du bactériophage sans le détruire.

Et G. CALALB a observé qu'on trouvait toujours du bactériophage dans les hémocultures faites en bouillon à la fin de la fièvre typhoïde

« Aussi, dit-il, il est logique de penser que la bile arrête l'action de ce bactériophage, ce qui permet d'avoir en milieu bilié des hémocultures plus nombreuses. »

Et il cite une observation faite avec C. I. de JONG, qui vient à l'appui de cette hypothèse.

« D'autre part, ajoute-t-il, on sait que la vésicule biliaire est le dernier « refuge » des Bacilles d'Eberth dans la fièvre typhoïde et que c'est là, en particulier, que les porteurs de germe conservent le virus.

Ici encore, on peut penser que c'est la bile, qui joue un rôle en empêchant, dans certains cas, le bactériophage d'exercer son action.

b) *Trypsine.*

La trypsine à 1/200 détruit le bactériophage. (E. WOLLMANN).

La transmission de la fonction lysogène est liée à l'existence d'une substance albuminoïde (corpuscules) et disparaît lorsque celle-ci a été soumise à la digestion tryptique.

6° CONCLUSIONS

Pour terminer ce chapitre, nous relaterons *les recherches comparatives sur l'action de certains agents physiques sur le bactériophage, une diastase et le complément.*

F. ARLOING, L. LANGERON et SEMPE ont employé, à cet effet, le bactériophage anticolibacillaire, l'uréase extraite de *Soja Hispida*, le complément et ont étudié la rapidité de leur action spécifique, la dose nécessaire à la réaction ; l'action du vieillissement, de l'agitation à l'air libre, du chauffage à 60° de la centrifugation prolongée de l'adsorption et de la filtration sur bougie Chamberland L3 sur ces trois substances étudiées.

Ces auteurs constatent que les effets souvent opposés d'un même agent physique (exemple : chaleur à 60° détruit le complément en 45 minutes, la diastase en 24 heures, et n'a aucune action sur le bactériophage), distinguent donc nettement uréase, complément, bactériophage.

« Et sans vouloir conclure à une action toujours identique de ces agents déjà trouvés ou à découvrir, on voit que, dans ces expériences, le principe bactériophage s'est comporté d'une façon qui le sépare nettement des diastases et de la propriété complémentaire du sérum.

Ces dernières, à support physico-chimique, de l'ordre des substances protéiques, sont sensibles à des actions physiques (vieillissement, filtration, chauffage, adsorption) qui respectent au contraire le principe bactériophage. Ce principe se rapproche, par ses caractères, des autres ultravirus connus (fièvre aphteuse, rage, maladie des jeunes chiens). »

Sur les Effets biologiques des ultra-pressions: Action des pressions très élevées sur les bactériophages et sur un virus vaccinal.

M. JAMES BASSET, M^r E. WOLLMANS, MM. A. MACHEBŒUF et BARDACH relatent (*Académie des Sciences*, t. 196, p. 1.133, avril 1933) que divers bactériophages se montrent sensibles aux pressions élevées. Le bactériophage antistaphylococcique est plus labile que les autres. En effet, un bactériophage antistaphylococcique d'un titre lytique égal à 10^{-8} ne lyse plus qu'à 10^{-6} après avoir été soumis à 1.000 atmosphères. Il ne manifeste aucune activité même à 10^{-1} après une exposition de 45' à 3.000, voire à 2.000 atmosphères, alors que le staphylocoque n'est tué qu'à 5.000, 6.000 atmosphères.

Toutefois, si l'on met le bactériophage en présence des bactéries correspondantes, il résiste beaucoup mieux à l'action de ces pressions élevées. Ainsi, le bactériophage en présence du staphylocoque résiste pendant deux heures à 3.000 atmosphères. De même, un bactériophage antityphique exposé à 7.000 atmosphères pendant 45' s'est encore montré actif à 10^{-1} .

En résumé, la résistance des bactériophages s'est montrée du même ordre que celle d'un virus vaccinal et très inférieure à celle des diastases et des toxines étudiées par ces auteurs. Pour inactiver les diastases, ou les toxines microbiennes, la pression doit dépasser 10.000 atmosphères.

NATURE DU BACTERIOPHAGE

Le phénomène de lyse transmissible, peut-il, à l'heure actuelle, avoir une étiologie bien établie ? Ce bactériophage a-t-il sa place dans l'étude des virus filtrants et des objets infra-visibles ? Peut-on enfin attribuer au phénomène de bactériophagie des réactions vitales ? La réponse positive, il y a quelques années, et que D'HERELLE défend avec la plus ardente conviction, n'est plus du tout aussi sûre qu'elle le paraissait à l'origine.

Il s'agit de démontrer les rapports entre la substance et la vie, ou ce qui revient au même, d'établir le minimum de privilèges que doit posséder une substance pour être qualifiée de vivante. Jamais encore cette question ne s'était posée aussi réellement, aussi objectivement.

« A mesure que la quantité de substance vivante diminue, on se trouve comme resserré sur une étroite plate-forme où il n'y a plus, comme « habitants », que des micelles colloïdales, microscosmes moléculaires distinctes en milieu homogène. » (H. COUTIERE).

Une chose vivante ne pouvait se concevoir, jusqu'à présent, que comme un amas relativement considérable de micelles, mais D'HERELLE admet qu'une seule d'entre elles suffit pour cela, et rien ne démontre qu'il ait tort.

Les ferments solubles seraient également micellaires et pourraient, eux aussi, être considérés à l'état d'unités isolées. Une de ces unités, mise en contact avec d'autres groupements moléculaires adéquats, pourrait défaire leurs arrangements, de

manière à former de nouveaux édifices, puis les refaire dans certaines circonstances, mais en restant toujours extérieure au phénomène, si bien qu'on retrouve inaltérée cette micelle diastasique, où joueraient certains groupements ioniques privilégiés.

« Une micelle telle que le bactériophage, en présence, elle aussi, d'un arrangement micellaire adéquat, la bactérie vivante, bien loin de rester extérieure au phénomène, et comme détachée, se montre si étroitement intéressée au réarrangement que celui-ci se fait dans le sens de l'identification à la cause : catalyseur et catalysé ; le catalysé assimilé par le catalyseur, ne sont plus qu'une seule et même chose, dont le volume n'a de limite que celle du catalysé, dont chacune des parties a les mêmes propriétés que le tout. » (H. COUTIERE).

Il y a croissance et reproduction, grâce à l'assimilation, mais la cause initiale ne se retrouve plus telle qu'elle était à l'origine. On dit alors qu'elle est vivante, et ce serait là la plus petite chose possible vivante.

L'exposé de la question de la lyse transmissible est assez malaisé, en raison de la subtilité forcée des arguments qu'on invoque de part et d'autre. On peut diviser les hypothèses quant à la nature du bactériophage en trois groupes :

1° Le bactériophage est un principe chimique étranger à la bactérie ;

2° Le bactériophage est un principe provenant de la bactérie ;

3° Le bactériophage est un être vivant, étranger à la bactérie.

1° *Le bactériophage est un principe chimique étranger à la bactérie.*

Le fait essentiel étant le caractère transmissible, et si l'on veut héréditaire de la lyse, on fait intervenir un principe intrinsèque, un catalyseur de nature diastasique pour expliquer le phénomène.

Et c'est ainsi que TAMEZO-KABESHIMA, en 1919-1920, traite le principe lysant par de l'acétone et de l'éther, et voit que le principe garde quand même ses propriétés. De plus, il montre que la température d'inactivation du bactériophage est de 75° et il conclue que ces propriétés sont celles d'un *ferment*, plutôt que celles d'un être vivant. Ce serait une sorte de catalyseur.

« Dans les corps de tous les microbes, en effet, dit-il, se trouverait une sorte de prodiastase ; on pourrait donc admettre, à l'heure actuelle, que le microorganisme s'autolyse en produisant une sorte de ferment, sous l'influence du catalyseur. Le ferment ainsi produit devrait jouer le rôle de catalyseur sur les bacilles de la nouvelle génération et le ferment se reproduirait de nouveau.

Une telle réaction se répétant, on se trouverait apparemment en présence d'une pullulation. »

« Et maintenant, je proposerais une explication sur l'origine du catalyseur. Dès que les bacilles pathogènes pénètrent dans le tube intestinal, certaine glande, dans le tube digestif, réagit et sécrète une sorte de catalyseur contre les bacilles pathogènes, cherchant à les digérer comme dans la digestion de l'élément nutritif. Or, le ferment joue un rôle très important au point de vue de l'immunité des maladies infectieuses intestinales. Je crois qu'il convient de l'appeler « ferment d'immunité bactérioly-

sant », qui pourrait s'employer dans la pratique thérapeutique et prophylactique. »

Objection :

Mais les propriétés usuelles d'un catalyseur ne permettent guère d'admettre cette hypothèse et d'HERELLE n'a pas de peine à démontrer qu'on aboutit à une absurdité mathématique, par les passages en série, étant donné l'infime quantité de bactériophage nécessaire pour assurer la bactériolyse (0 gr. 001 pour 10 cc. par exemple), on peut se rendre compte que, dès le septième passage, il ne reste de l'émulsion qu'une quantité égale à 10^{-27} gr. du filtrat qui a apporté le principe bactériophage dans le premier tube de la série, c'est-à-dire une quantité au plus égale à un seul électron. Au huitième passage, cette quantité tombe à 10 puissance moins 31 gr. (10^{-31}). Quantité virtuelle qui ne représente rien puisqu'elle est inférieure à un électron et pourtant cette huitième émulsion subira la bactériophagie comme la subira la 1.000^e, la 2.000^e.

La théorie de Kabeshima, reprise par KUTHNER et par BORCHARDT, avec des variantes, est donc facile à écarter.

2° *Le bactériophage est un principe provenant de la bactérie.*

L'hypothèse d'un ferment extérieur est donc trop simple.

La lyse transmissible diffère jusqu'à présent du tout au tout de l'action lytique très puissante, mais essentiellement bornée exercée par certains *Streptothrix* et *Tyrothrix* et que GRATIA et ROSENTHAL ont longuement étudiée. Il y a là un agent naturel de destruction de substance bactérienne vivante ou morte, qui doit jouer un rôle essentiel dans le mon-

de vivant. Il y a des diastases spécialement ajustées à ce métabolisme ; il n'y a rien de *transmissible en série*. Cette dernière action exige des bactéries jeunes, en voie d'active multiplication, de sorte que les hypothèses se réduisent.

A) *Le principe provient de la bactérie. Il est anormal et inerte.*

La théorie des autolysines anormales a rencontré une grande faveur, malgré les difficultés qu'elle soulève ; soutenue par BORDET et CIUCA, de façon opiniâtre autant que subtile. Cette théorie est l'obstacle le plus réel qu'ait rencontré D'HERELLE. Elle consiste à dire que l'autolyse, d'une extrême fréquence chez les bactéries qui meurent naturellement, qui est un processus normal chez elles, peut très bien être décalée dans le temps et se produit, anormalement, pendant la période de croissance.

D'après BORDET et CIUCA, en effet :

1° Sous l'influence d'un produit secrété par les leucocytes, la bactérie subirait une viciation nutritive aboutissant à une lyse.

2° Mais ce produit leucocytaire va disparaître au cours des passages successifs in vitro ; pour expliquer la continuation de l'action, ils supposent que « la viciation nutritive est héréditaire ».

Examinons successivement ces deux points :

« 1° BORDET et CIUCA injectent à diverses reprises dans la cavité péritonéale d'un cobaye une culture de *Bacillus Coli*. Quelques heures après la dernière injection, ils prélèvent une certaine quantité de l'exsudat péritonéal et y constatent la présence d'un principe lysogène pour le *B. Coli*. Ils en concluent que le *primum movens* de la lyse transmissible réside dans les leucocytes.

Objection :

Une telle expérience ne prouve rien ; d'abord parce qu'elle n'est pas constante ; elle ne réussit pas à tout coup.

De plus, le principe lysant se trouve toujours dans l'intestin ; or, nous savons que, normalement, les bactéries intestinales peuvent passer dans la circulation.

« Chez le cheval, par exemple : on sait qu'en période de digestion le sang renferme toujours des bacilles, *B. Coli*, en particulier. Il est donc normal que des corpuscules bactériophages puissent franchir les parois de l'intestin et pénétrer dans la cavité péritonéale à la faveur de l'irritation causée par l'injection de bactéries (D'HERELLE).

Enfin, « si le *primum movens*, du phénomène de bactériophagie, résidait dans les leucocytes, il suffirait de prendre les leucocytes d'animaux expérimentalement, hyper-immunisés et de les introduire dans une culture bactérienne pour provoquer le phénomène : l'expérience montre qu'il n'en est rien. « J'ai essayé à plusieurs reprises d'isoler un principe bactériophage de la couche leucocytaire qui surmonte le caillot de coagulation du sang de chevaux fournisseurs de sérum antidysentérique, c'est-à-dire de chevaux recevant depuis des mois, et pour certains depuis des années, des injections de bacilles dysentériques : il m'a toujours été impossible d'y déceler la présence d'un principe provoquant la lyse du *Shiga* » (D'HERELLE).

« 2° BORDET et CIUCA expliquent l'action en série, par cette expression : « la viciation nutritive est héréditaire. »

Mais lorsqu'on filtre sur bougie de porcelaine, on n'introduit point de bactéries ; on utilise, en ef-

fet, le filtrat seulement. Où y a-t-il place dans ce processus pour la transmission d'un caractère acquis ? Comment peut-on invoquer l'hérédité quand il n'y a pas de descendants ? »

En outre, d'après BORDET et CIUCA, c'est le contact avec l'exsudat leucocytaire, qui déclanche le phénomène en modifiant le microbe, et sous l'influence de ce principe lytique ainsi formé, d'autres bactéries réagissent en élaborant un principe lytique identique.

Or, aucun fait biologique connu ne nous permet d'accepter, *à priori*, qu'une bactérie élabore un même principe répondant à deux excitations aussi différentes que peuvent l'être un principe leucocytaire et un principe bactérien, sachant que la spécificité des réactions biologiques est une règle générale.

D'autre part, lorsqu'un être vivant réagit à une excitation causée par un principe, au lieu d'élaborer un principe identique, il détermine la production d'un principe anti qui permet la résistance à l'agent nocif.

Enfin, divers auteurs ont introduit une variante à cette théorie :

KUTTNER ferait dériver la viciation nutritive de la bactérie, de l'action d'enzymes provenant de l'intestin ou de tissus des animaux : Lisbonne, Carrère et Boulet, d'un anatognisme microbien. Une souche de Colibacille et une souche de Shiga ensemencées ensemble, le filtrat de la culture mixte est lytique.

Mais les souches peuvent être porteuses de germes bactériophages.

Même objection aux expériences de FABRY et VAN BENEDEN avec l'association Coli-Staphylocoque.

B. — *Le principe est une autolysine normalement élaborée par la bactérie.*

Autant l'autolyse est un phénomène banal de physiologie bactérienne, et ses autolysines également banales, autant l'autolyse transmissible est peu normale. Mais il faut invoquer une action déchaînée. Et l'objection qui se présente à l'esprit est que la souche employée peut être lysogène. De telles souches ne sont pas rares, en effet, *B. Coli*, ou *B. typhique* des urines ou des selles de convalescents le sont fréquemment. Et l'on peut très bien imaginer avec D'HERELLE, une symbiose Bactérie-Bactériophage. C'est alors toute la question des cultures mixtes naturelles où le bactériophage et la bactérie donnent l'exemple d'un parasitisme adapté et limité : le bactériophage arraché au microbe pourra bactériolyser d'autres souches de même espèce, et le microbe, après isolement, pourra être bactériolysé par un autre bactériophage spécifique.

D'autre part, il est facile de créer de ces souches artificiellement, en faisant lyser la bactérie par un « principe faible » qui n'éclaircit pas complètement la culture et laisse des résistants. Ceux-ci fournissent des « cultures secondaires » sur gélose, cultures forcément contaminées lysogènes, et dont l'analogie avec les souches naturelles se complète par le fait qu'on peut aussi les purifier par repiquages. Cette question des résistants lysogènes s'explique donc clairement, comme celle entre Paramécies et Zoochlorelles, entre Myxomycètes et Bactéries, ainsi que l'a montré notre Maître, M. PINOY.

De plus, JAUMAIN a mis en évidence une autolyse qui se produit en tubes scellés. Et D'HERELLE, lui-même, opérant sur un staphylocoque, vérifié par cultures et filtrations en séries, comme non lysogène-

ne, mais pour lequel il possède un « principe » très actif, a vu cette souche se lyser totalement sans résidu, d'une part par ce principe, d'autre part en *air confiné*, le résultat étant *apparemment* le même. Mais le filtrat, qui permet la lyse indéfinie dans le premier cas, se montre absolument inerte dans le second, bien que renfermant, à coup sûr « l'autolysine » normale libérée, en air confiné, par la bactérie dissoute.

Enfin, D'HERELLE a trouvé, chez des cholériques ayant subi des essais de vaccination et aussi HAUDUROY, chez des typhiques, un principe bactériolysant analogue, en ce sens qu'il dissout simplement les bactéries mises en contact, sans provoquer la lyse transmissible.

C. — HYPOTHÈSE DE M. PLANTUREUX

D'autres auteurs enfin ont fait entrer en jeu des phénomènes physico-chimiques, électrolytiques :

Et M. Béguet, en 1927, a émis l'opinion que le principe lytique était constitué par des colloïdes microbiens modifiés. Il s'agirait, d'après cet auteur, d'un simple abaissement de la pression osmotique de ces colloïdes. Mais à l'appui de cette théorie, M. BEGUET n'apporte pas d'arguments suffisamment convaincants.

Puis E. PLANTUREUX, remarquant la fixation rapides des électrolytes sur les bactéries, pense qu'il s'agirait plutôt d'un changement dans le signe électrique de certains colloïdes microbiens.

Voici les faits sur lesquels cet auteur se fonde :

« Lorsqu'on fait flocculer des colloïdes par des électrolytes, l'ion précipitant est celui du signe opposé à celui du colloïde. Sous leur influence et lors-

qu'on augmente progressivement les doses, la charge des micelles diminue, puis devient nulle : le colloïde flocule.

Si l'on continue à ajouter une nouvelle quantité d'électrolyte le colloïde peut se stabiliser de nouveau ; mais, dans ce cas, il change de signe électrique. Il est probable que la partie active des nouvelles particules (couche périgranulaire des micelles) se trouve représentée par le sel coagulant lui-même ; ainsi s'explique le renversement de la charge. Et, A. BOUTARIC a montré, en 1927, qu'on pouvait ainsi, à volonté, modifier certains colloïdes un grand nombre de fois et, en partant d'un sol initial, obtenir une série de colloïdes alternativement positifs et négatifs.

S'appuyant sur ces principes, PLANTUREUX a cherché à modifier le sens électrique des bactéries, ou tout au moins de certains de leurs colloïdes pour obtenir des bactériolytes. (Les bactériolytes sont des colloïdes microbien modifiés, formés par la bactérie elle-même.)

Il prend des tubes de cultures, et il y ajoute un électrolyte (Cl^2 Ca, Ba Cl^2 , Sr Cl^2) par exemple : au bout de 6 à 7 jours, il les repique et il obtient généralement dès le premier passage, ou au moins au deuxième des colonies anormales. Les colonies les plus différenciées sontensemencées dans un bouillon à Ph 7, 8, et sont filtrées après un séjour de vingt jours à l'étuve à 37°. Ce filtrat est suffisamment actif pour avoir d'emblée la lyse complète d'un Shiga.

« De ce qui se passe pour les colloïdes synthétiques, lorsqu'on les soumet à l'action de divers électrolytes, il nous semble permis de conclure qu'il s'agit bien ici d'une modification dans le sens électrique des colloïdes microbiens. Les bactériolytes seraient

donc *électro-positifs*, ce qui concorderait avec les résultats trouvés par K. KOCH et divers auteurs dans des expériences de cataphorèse, et les bactéries et colloïdes électro-négatifs. »

Ces bactériolytes, d'où proviennent-ils ? Que sont-ils ?

Toute cellule ou bactérie étant constituée de matières protéiques à l'état colloïdal, pour qu'elle puisse, en se multipliant, reproduire plusieurs cellules identiques à elles-mêmes, il est indispensable que le nombre de ses colloïdes augmente également. Comme ils ne sont pas doués de vie, ils ne peuvent se multiplier par eux-mêmes ; ils seront donc créés, formés par la cellule dont ils font partie ; c'est, si l'on peut s'exprimer ainsi, la cellule qui les multipliera.

Comment ces bactériolytes transmettent-ils leurs caractères héréditaires puisqu'ils ne sont pas doués de vie ?

Dans une même cellule, tous les colloïdes ne sont vraisemblablement pas identiques ; il y en a de plusieurs sortes ; dans les conditions normales, l'augmentation de chacune de ces sortes se fait dans les mêmes proportions et tous les éléments formés sont semblables aux éléments primitifs. Tout cela ne semble pas discutable.

« Il ne doit pas en être de même lorsque les cellules se trouvent dans des conditions anormales, leur nutrition peut être viciée, certaines de leurs colloïdes peuvent subir des transformations pathologiques qui se transmettront en série et l'augmentation du nombre de ces derniers pourra se faire, elle aussi, dans des conditions anormales. »

Et c'est ce que BORDET et CIUCA entendaient par

la viciation nutritive héréditaire. Mais ces auteurs n'expliquaient point clairement le phénomène de transmission des caractères acquis. Pour PLANTUREUX, c'est très simple. « Si l'on comprend aisément qu'une cellule malade puisse donner naissance à d'autres cellules malades, comment peut-on expliquer qu'il soit possible de reproduire la maladie en faisant agir sur des bactéries normales, des bouillons de cultures dont les bactéries malades ont été éliminées par filtration ?

Les bactéries, soit de leur vivant, soit après leur mort, répandent leurs colloïdes dans les milieux de cultures et ces colloïdes traversent les filtres. Lorsqu'on fait agir un filtrat sur des bactéries jeunes, les colloïdes qu'il contient peuvent se fixer sur elles, traverser leur membrane, pénétrer à l'intérieur de ces bactéries. S'ils sont anormaux, la bactérie les multipliera en quantité considérable tout en conservant leurs caractères, dont celui d'être plus rapidement multipliés : c'est ce que nous appellerons leur activité.

Suivant l'activité de ces colloïdes anormaux (bactériolytes) et la sensibilité des bactéries, trois cas peuvent se présenter :

1° Si les bactériolytes sont très actifs, leur multiplication sera extrêmement rapide, l'enveloppe bactérienne sera distendue et finira par éclater comme un ballon trop gonflé, libérant ainsi ses colloïdes. C'est ce qui se passe dans la forme aiguë de la maladie, et la lyse ne serait en somme qu'un accident.

2° Si l'activité des bactériolytes est un peu moins grande, ou les bactéries moins sensibles, l'enveloppe bactérienne pourra s'organiser pour résister à la pression interne ; mais, dans ce cas, certaines bactéries deviendront très volumineuses, leurs formes

très variées tout à fait anormales. Ce sera la forme chronique de la maladie.

3° Enfin, si les bactériolytes sont peu actifs, s'ils sont multipliés moins rapidement que les autres colloïdes, ou sont simplement tolérés, les bactéries paraîtront normales ; mais la présence de bactériolytes à leur intérieur les rendra réfractaires à la lyse : elles seront immunisées.

Critique :

F. ARLOING et CHAVANNE avaient déjà montré que :

1° Un électrolyte est nécessaire à la lyse, mais non suffisant à la produire seul ;

2° Une action chimique seule n'est pas la cause du phénomène ;

3° La concentration du milieu en ions H. peut varier sans suspendre la lyse ; l'action lytique du bactériophage peut aussi, dans certaines conditions, s'exercer en milieu acide.

DA COSTA CRUZ avait aussi insisté à plusieurs reprises sur des expériences qui tendaient à prouver que la bactériophagie ne pouvait s'effectuer dans un milieu très pauvre en électrolytes.

(C. R. S. B., 1923, 89, 914). Cependant, D'HERELLE avait vu que la bactériophagie se produisait d'une manière complète dans des émulsions constituées de peptone 10 — eau distillée 1.000, Ph : 7,0.

De même, BRUSTAERT était arrivé à lyser complètement les corps bactériens contenus dans ce milieu. Toutefois, il remarque que certaines races ne peuvent se développer dans de telles conditions.

« C'est la qualité du bactériophage qui règle l'allure du phénomène. » (C.R.S.B., 1924, 80, 1292.)

De plus, si ces colloïdes modifiés sont inertes,

comment pourrait-on expliquer la virulence, l'exaltation, l'adaptation, l'accoutumance du principe lytique, et enfin son assimilation en milieu hétérogène.

D'autre part, le phénomène des cultures secondaires seraient inexplicables.

D. — HYPOTHÈSE DE LEGROUX

Pour LEGROUX, la lyse peut s'opérer par étapes successives. Ces étapes se manifestent par des changements d'aspect des cultures en liquides et sur solides et des changements contemporains de la morphologie cellulaire.

Comparant l'action de certains antiseptiques, l'essence de moutarde, de cannelle, de romarin qui conservent intactes les diastases, sur des bactéries vivantes, sur des sols de diastases et sur des liquides capables d'engendrer la lyse, LEGROUX constate que : ces essences sont capables de détruire, en un temps relativement court à 37°, les cellules bactériennes de staphylocoques et de bacilles subtilis sporulés.

Ces mêmes essences ajoutées à un extrait diastatique de malt, n'ont aucune action,

De même, le pouvoir digestif de la pepsine sur le blanc d'œuf coagulé n'a pas été détruit.

Enfin, ces essences, mises en contact pendant quatre jours à 37° avec du bactériophage antistaphylococcique n'ont pu l'inactiver.

De plus, le principe lytique, agité pendant 30' en présence de gel d'alumine préparé suivant la technique de WILLSTATTER, et une solution aqueuse de phosphate de sodium à p. h. : 8,3 et 4 M/4°, s'y est fixé. Après centrifugation, on peut déceler le principe dans la solution de biphosphate de sodium qui est alors devenue lytique.

Donc, le principe de la lyse bactérienne se comporte comme les diastases microbiennes en présence d'un gel d'alumine.

En outre : RENÉ LEGROUX et KEMAL DJEMIL admettent que la lyse est produite par une diastase élaborée par une bactérie, et que son action peut s'exercer aussi bien sur une cellule vivante que sur une cellule morte. Et ils fondent leur théorie sur l'expérience suivante :

Ils tuent des bacilles du colon par 0 cc. 75 p. 1.000 de formol, et ils ajoutent du bactériophage spécifique. Le milieu s'éclaircit, devient limpide après seize heures d'étuve. Et il est impossible de mettre en évidence le principe lytique dans le liquide clarifié.

Ce principe lytique se comporte ici comme une diastase capable de dissoudre la matière morte. Il peut pénétrer à travers l'éctoplasme fixe, et exercer son action sur le protoplasma de la bactérie. Il n'agit qu'en présence de sels comme une diastase et après action sur les bactéries tuées, son activité n'est pas augmentée.

En effet, soient des corps bactériens formolés, lavés à l'eau distillée stérile, on ajoute le principe lytique ; après seize heures à 37°, la suspension bactérienne est aussi dense, le principe lytique est présent dans le liquide. Mais si à ce moment nous ajoutons quelques gouttes d'une solution chlorurée sodique, le principe lytique agit et disparaît du liquide.

Mêmes critiques qu'à l'hypothèse de PLANTUREUX.

3° LE BACTÉRIOPHAGE EST UN ÊTRE VIVANT.

A. — *Le principe est vivant et provient de la bactérie.*

1. — *Hypothèse d'OSCAR BAIL.*

OSCAR BAIL s'appuyant sur les découvertes récentes des formes invisibles des microbes visibles, dès 1921, a suggéré, avec ses collaborateurs, l'hypothèse suivante :

Pour cet auteur, toutes les bactéries présentent, à côté de leur forme végétative visible, une forme filtrante invisible, un « splitter », terme qu'on peut traduire assez bien par ce que les horticulteurs nomment « l'éclat » d'une souche de plante, servant, comme chacun sait, à multiplier rapidement celle-ci. Le « splitter » peut redonner la forme végétative normale, ce que les expériences récentes de HAUDUROY ont démontré en ce qui concerne le bacille typhique, etc.. Mais BAIL dit encore qu'une culture bactérienne normale ensemencée d'une trace de « splitter » se transforme en ceux-ci et devient invisible.

« Le bactériophage d'une bactérie n'est donc pas autre chose que sa forme filtrante. » Cette théorie très ingénieuse a séduit CH. NICOLLE qui s'y est rallié.

Mais le bactériophage est spécifique. D'autre part, HAUDUROY, qui connaît certainement le mieux à l'heure actuelle ces formes filtrantes, objecte qu'elles sont rares et qu'elles sont une *conséquence de la lyse*, et que leur retour à la forme normale est très laborieux, très long, parfois impossible et qu'elles n'agissent jamais *comme cause déchainante*.

2. — *Hypothèse de ROSENTHAL.*

La sporogénie et la bactériophagie, phénomènes si différents, présentent cependant beaucoup de traits communs ;

La sporogénie n'est-elle pas accompagnée par la dissolution de cellules végétatives ?

De même que la sporogénie, la bactériophagie ne se manifeste-t-elle pas que dans les cultures de bactéries vivantes ?

Le bactériophage est une entité antigénique autonome et les spores sont indépendantes, comme antigènes de leurs formes végétatives (DEFALLE).

Toutes ces analogies et bien d'autres traits de ressemblance entre la bactériophagie et la sporogénie, ont suggéré à ROSENTHAL la théorie suivante : « Le prétendu virus bactériophage ne serait pas autre chose qu'une sorte de spore infiniment petite, qu'on pourrait désigner comme ultra-spore. Cette ultra-spore posséderait les deux propriétés suivantes :

1° Placée dans les conditions habituelles, elle ne pourrait pas germer d'elle-même ;

2° Son contact avec de jeunes cellules végétatives en voie de division déterminerait leur transformation en cellules ultrasporogènes.

Les taches vierges représenteraient des colonies de cette « race ultrasporogène » qui apparaissent à la surface de la gélose, à l'endroit même où une ultraspore rencontre une cellule végétative. Les cultures qui résistent au bactériophage seraient alors des races « ultra-asporogènes » secondaires.

En rapprochant ainsi de la sporogénie, le phénomène si énigmatique de D'HERELLE, on arrive à le ranger parmi les processus physiologiques normaux de la cellule bactérienne.

B. — *Le bactériophage est un être vivant étranger à la bactérie.*

Cette théorie ardemment défendue par D'HERELLE avec une subtilité remarquable permet seule

d'expliquer la virulencé, l'exaltation, l'adaptation, l'accoutumance du principe lytique et son assimilation en milieu hétérogène. Qualités qui sont l'apanage des êtres vivants.

« L'assimilation en milieu hétérogène implique le pouvoir de remanier les substances hétérogènes renfermées dans le milieu pour les rendre semblables à la substance de l'être qui possède cette faculté. » (D'HERELLE.)

« L'adaptation est la faculté pour un être, d'opposer une réaction spécifique aux variations des conditions du milieu. »

D'HERELLE isole de nombreuses races de bactériophage anti-Shiga, et jamais il n'en trouve deux semblables quant à leur pouvoir d'attaque.

Il est évident que si le bactériophage était un produit bactérien, tous ces bactériophages auraient dû être identiques.

D'autre part, certaines bactéries qui ont résisté primitivement à un bactériophage, peuvent être à un moment donné de leur évolution lysées par un autre plus virulent.

Toutes les souches isolées conservent d'ailleurs leur individualité, même après de nombreux passages sur une race bactérienne unique, qui devrait les uniformiser si elles provenaient vraiment de bactéries (JANZEN et WOLFF), or chaque bactériophage garde ses caractéristiques.

On rencontre, en outre, des souches bactériennes lysogènes, d'où l'on peut isoler un principe bactériophage. On peut également obtenir de telles souches expérimentalement. Le corpuscule bactériophage se comporte donc comme une impureté. Comment pourrait-on purifier définitivement une cultu-

re bactérienne d'un produit provenant de la bactérie elle-même, par un simple isolement par colonies séparées ?

ASHESHOW (C.R.S.B. 1923, 89, 120), isole du contenu intestinal d'un porc deux races différentes de bactériophages, toutes deux actives sur *B. dysenteriae* Flexner : l'une produit sur gélose de très grandes plages, de 12 à 15 mm. de diamètre, l'autre ne produit que de très petites plages, de 1 à 2 mm. Il effectue parallèlement deux séries de passages aux dépens d'une même souche de bacilles de Flexner, les deux émulsions étant préparées à chaque passage au moyen d'une même culture sur gélose. Après une série de quinze passages, chacun des deux bactériophages a conservé sa propriété de produire, l'un de grandes plages, l'autre de petites plages. Si le bactériophage était un produit du bacille, il est bien évident que les deux bactériophages se seraient uniformisés.

Comme il n'en est rien, ASHESOW a conclu que le bactériophage est une entité autonome, indépendante de la bactérie aux dépens de laquelle il se multiplie.

MAITLAND (Brit. J. exp. Path 1922, 3, 173) isole un bactériophage à la fois virulent pour *B. typhosus* et pour *B. dysenteriae*; il lui fait subir une série de passages aux dépens, d'une part, d'un paratyphosus B., d'autre part de *B. dysenteriae*. Il constate que le bactériophage reste semblable, qu'il se soit développé aux dépens de l'une ou de l'autre bactérie. Les caractères de ce principe devraient différer suivant qu'il se régénère aux dépens d'une bactérie d'une espèce ou d'une bactérie d'une autre espèce. Mais, le bactériophage reste doué des mêmes propriétés, et MAITLAND en conclut que ce n'est pas un produit bactérien et qu'il est étranger à la bactérie.

Il est, dès lors, certain que le bactériophage possède des caractères propres, que c'est un être autonome, indépendant de la bactérie aux dépens de laquelle il se multiplie.

De plus, BORDET et CIUCA ont montré que le bactériophage possède des propriétés antigéniques, qui lui sont propres, différentes de celles de la bactérie aux dépens de laquelle il s'est reproduit.

WOLLMANN et BRUSTAERT ont repris et confirmé les expériences de BORDET et CIUCA.

Ces derniers, enfin, imprègnent une gélose inclinée de sérum (C.R.S.B., 1921, 84, 748) antibactériophage, et ensemencent ensuite une culture secondaire bactériophage-Coli.

Après incubation, ils constatent que la culture est une culture normale de B. Coli ; les sous-cultures sont également normales. Le bactériophage a donc été éliminé ; il est « guéri » suivant l'expression même de BORDET.

Il résulte de ces expériences que le bactériophage est un être autonome différent des bactéries, aux dépens desquelles il se reproduit.

Le bactériophage possède aussi le pouvoir d'assimiler en milieu hétérogène.

Il se multiplie en cours d'action. Avec des races puissantes, si on ensemence dans 10 cc. d'émulsion de la bactérie sensible, un seul bactériophage (corpuscule), il en existe dans le milieu jusqu'à 100.000 millions par cc, soit, pour les 10 cc, un trillion. quand, la bactériophagie terminée, l'émulsion bactérienne est devenue une suspension de bactériophages. La « masse » de bactériophage est donc passée de 1 à 11 trillions. (D'HERELLE.)

Un être autonome dont la masse s'accroît, utilise

nécessairement des substances renfermées dans le milieu et transforme ces substances hétérogènes en une substance analogue à la sienne propre. Le Bactériophage transforme la substance bactérienne en substance bactériophage ; il en résulte que le bactériophage est doué du pouvoir d'assimilation en milieu hétérogène.

Le bactériophage possède également le pouvoir d'adaptation.

D'HERELLE voit une autre preuve de la nature vivante du bactériophage dans sa faculté d'adaptation.

La « virulence » d'une souche de bactériophage peut être, en effet, atténuée ou exaltée, et c'est là une des premières constatations de D'HERELLE, remarquable puisqu'elle avait fait dire à BEJERINCK qu'on se trouvait là en présence d'une preuve suffisante pour conclure à la nature animée des virus. (*Chemisch Weekblad*, Amsterdam, 25 nov. 1922.)

De plus, le principe peut s'accoutumer aux poisons, comme la glycérine concentrée (BABLET, 1920), comme les acides (D'HERELLE, ASHESOW), le chinosol (WOLFF et JANZEN), comme les sérums anti (PRAUSNITZ, BRUYNOGHE, D'HERELLE), ce que ne fait aucunement une substance inerte.

« L'expérience montre donc que le bactériophage, être autonome, possède les pouvoirs d'assimilation en milieu hétérogène et d'adaptation, ainsi que les conséquences de ces deux propriétés, la faculté de multiplication et la variabilité des caractères.

« Cet ensemble de caractères constitue le critère complet de la vie : le corpuscule bactériophage qui les possède est un être vivant. Il ne s'agit plus ici d'une hypothèse, mais d'une certitude. » (D'HERELLE.)

C'est à cet être vivant, microbe infravisible, qu'il a donné le nom de Protobios Bactériophagus.

Cet ultra-virus est l'agent d'une maladie infectueuse, la bactériophagie qui sévit sur les bactéries.

DEUXIEME PARTIE

ESSAI DE COMPREHENSION DE L'IMMUNITE

Depuis l'antiquité la plus reculée, l'homme a pensé que les maladies étaient prises dans le milieu extérieur.

1.500 ans avant l'ère chrétienne, dans les Védas, on lit que la fièvre est le démon. Pour favoriser son entrée dans l'organisme, il suffit de se racler la bouche avec une cordelette de chanvre. La notion de contamination par voie buccale est donc vieille comme le monde. Mais ce n'est pas la seule porte d'entrée des germes, on y trouve encore ceci : pendant trois semaines, la famille des jeunes mariés écarte le démon par des prières et des incantations, car la maladie pénètre chez la femme par la porte nouvellement ouverte. On avait donc déjà, à cette époque très reculée, la connaissance que le fiancé, comme l'a dit FOURNIER, apportait dans sa corbeille de mariage les maladies vénériennes.

Cette crainte du démon avait fait naître une classe de guérisseurs qui étaient à la fois des médecins et des prêtres. Ces savants de l'époque avaient remarqué que certains sujets ne prenaient pas la maladie ; ils avaient observé ainsi le phénomène de *l'immunité naturelle*.

De tout temps, on a essayé de conférer cette immunité et de prévenir, de cette façon, les affections contagieuses. Des observateurs s'étaient aperçus que le démon, virus, atténué par la guérison de la maladie, était capable d'être employé pour prévenir la maladie chez les sujets sains.

Aussi, HERODOTE raconte-t-il que les Mèdes, pour préserver leurs enfants de la morsure des serpents

très venimeux, les faisaient mordre par des serpents peu venimeux. Au XV^e siècle, les Chinois inoculaient dans le nez de leurs enfants sains du pus des pustules varioliques desséchées, provenant d'enfants guéris de la variole. De même, faisaient les Achantis et les Européens au cours du Moyen âge.

Ces praticiens avaient donc constaté l'atténuation du virus au cours de la guérison des maladies contagieuses et en avaient déduit l'emploi de ce virus atténué pour la prévention des maladies correspondantes.

C'est à ce moment que LÆWENHÖEK construit son microscope et voit des êtres infiniment petits. PASTEUR les désigne sous le nom de microbes et leur attribue l'étiologie des maladies contagieuses. Dès lors, cette notion concrète remplace pour un temps la notion abstraite de virus et les conceptions de l'immunité évoluent et se précisent.

PASTEUR, en effet, voit que le chien est réfractaire au charbon, de même que la poule et le rat, et il dit que ces animaux possèdent une immunité naturelle pour ce microbe.

Plus tard, il prévient les moutons du charbon, en leur injectant des microbes atténués et leur confère ainsi une *immunité artificielle acquise*. C'était la vaccination préventive appliquée déjà au choléra des poules et que THUILLIER avait pratiquée pour le rouget du porc.

Quelles sont les explications données par les auteurs sur cet état réfractaire parfois naturel, parfois acquis qui préserve l'animal contre l'infection ?

PASTEUR avait cultivé pendant longtemps des microbes du choléra des poules dans un même bouillon. Ce bouillon était, au bout d'un certain temps, devenu inapte à la culture de microbes frais: « Ce

bouillon était épuisé. » L'organisme serait comme ce bouillon.

Pour CHAUVEAU, les microbes détermineraient dans l'organisme des produits nocifs pour eux-mêmes. Mais PASTEUR vaccinait des moutons contre le charbon et ensemençait du charbon sur le sérum de ces animaux. Le bacille poussait. Donc, dans le sérum, il n'y avait aucune substance gênant la pullulation des microbes.

Enfin, KUTNER avançait que le foie était une barrière pour les microbes qui pénétraient dans l'organisme.

En 1882, METCHNIKOFF démontre vraiment le premier processus de défense qu'il désigne sous le nom de Phagocytose. Zoologiste, il observe la digestion des êtres unicellulaires, tels que les amibes. Il voit que cette digestion alimentaire se manifeste pour tous les corps étrangers et, en particulier, pour certaines bactéries, puis il montre que les leucocytes d'un organisme quelconque réagissent de la même manière à l'égard des microbes. Aussi, à la suite de ce phénomène, il explique ainsi l'immunité : « Les leucocytes acquièrent un pouvoir attractif pour les microbes, chimiotactisme positif, et défendent ainsi le territoire qu'ils gardent. »

Cependant NATTAL, BEHRING, BUCHNER considèrent que ce mécanisme n'est pas le seul qui entre en jeu. PASTEUR montre que le chien est réfractaire au charbon, alors que sa phagocytose n'est pas augmentée. Les humeurs défendent donc l'organisme, ce à quoi METCHNIKOFF répond que le sang, *in vitro*, n'a pas d'action bactéricide sur le charbon. C'est alors que PFEIFFER rapporte un phénomène qui vient à l'encontre de la thèse du zoologiste. Ce fait mérite qu'on s'y arrête quelque peu : cet auteur injecte,

dans le péritoine d'un cobaye A., une émulsion de vibrions cholériques. Les vibrions sont inctacts une demi-heure après. Puis à un cobaye B. il injecte dans le péritoine une dose non mortelle de ces vibrions; cinq jours après, il injecte une nouvelle dose de vibrions, dose identique à celle injectée au cobaye A. Une demi-heure après, ces vibrions, au lieu d'être libres, mobiles, ont complètement perdu leur forme : ils sont granuleux, ils sont dégénérés. Donc, les humeurs du cobaye B. immunisées contre le choléra, ont acquis la propriété de détruire les microbes.

Ainsi, en dehors de la phagocytose, il y a d'autres processus de défense et les expériences de BORDET sur l'hémolyse, BORDET et TCHISSTOVICHT sur les précipitines viennent jeter un jour nouveau sur ces phénomènes.

BUCHNER, en 1889, voit que les hématies de moutons mises en présence de sérum de lapin restent intactes, tandis que si l'on met des hématies de moutons en présence du sérum de chien, on constate que les hématies sont dissoutes dans ce sérum et le liquide devient translucide .

Or, cette propriété disparaît à 56°. L'agent actif de cette Hémolyse est appelé l'Alexine. Elle existe naturellement dans le sérum de chien; il n'y en a point dans le sérum le lapin.

En 1898, BORDET, au cours de mémorables expériences, montre qu'il existe dans le sérum de tout animal neuf une Alexine qui disparaît à 56°. Cette Alexine est toute autre que celle de BUCHNER. De plus, il montre qu'il est une substance thermostable chez l'animal qui s'immunise. Elle persiste en effet à 56°.

C'est la Sensibilisatrice.

Les deux substances, Alexine et Sensibilisatrice

doivent conjuguer leurs effets pour amener l'Hémolyse des hématies. La sensibilisatrice se fixe sur le corps étranger, ici les hématies de mouton, elle le mordance et permet ainsi l'action de l'alexine.

BORDET met, en outre, en évidence, dans l'organisme et les humeurs qui le baignent, la présence de cytolyssines, de précipitines, d'agglutines et de bactériolysines.

Ainsi peu à peu les notions sur l'immunité s'éclaircissent, la phagocytose et les humeurs défendent désormais l'organisme. Mais ces deux processus sont-ils les seuls à remplir cette fonction ? Et comment pouvait-on concevoir l'immunité il y a quelque temps encore ?

S. METALNIKOW et V. SECRETAVA distinguent deux sortes d'immunité. L'immunité, en tant que réaction de défense et l'immunité phénomène d'adaptation.

Dans une série de travaux sur l'Immunité des insectes, ces auteurs ont montré qu'à la base de l'Immunité se retrouve l'action défensive des différentes cellules de l'organisme. Nous voilà donc loin de la phagocytose. Ce point de vue s'est depuis développé.

En effet, les réactions défensives peuvent se produire, soit à l'extérieur de l'organisme (sur les muqueuses, sur la peau), soit à l'intérieur (dans le sang, les cavités du corps, dans les organes).

Les réactions externes se manifestent lorsque des substances irritantes, le froid, le chaud, les parfums, les odeurs, les microbes rencontrent les muqueuses oculaires, naso-pharyngées et intestinales. Des réflexes sont alors mis en jeu et l'expulsion des éléments nocifs ou irritants est effectuée par les sécrétions glaireuses, les larmes, la toux, l'éternuement, les mouvements péristaltiques.

Les réactions internes sont beaucoup plus com-

plexes. Elles ont pour cause le passage des microbes ou de leurs toxines dans le sang, dans les organes, dans les cavités internes. Tout organisme est un système harmonieux. Et, l'introduction dans ce système, d'un corps étranger, même en quantité très minime, provoque toujours une réaction plus ou moins énergique de l'organisme tout entier.

Ce ne sont pas les cellules libres du sang qui réagissent seulement, mais aussi toutes les autres cellules : les cellules des tissus conjonctifs, du tissu réticulo-endothélial, des vaisseaux, des glandes à sécrétion interne, des glandes hématopoïétiques, etc.. Puisque ces réactions sont involontaires, on peut dire qu'elles présentent des réflexes internes très compliqués.

« La formation et la sécrétion des différents anticorps sont aussi des manifestations de ces réactions défensives des cellules. »

Et ces chercheurs ajoutent: « Nous pensons que l'immunité consiste essentiellement dans les réactions défensives des cellules qui prennent part à la destruction et à l'expulsion des parasites et de leurs toxines. De plus, la combinaison de l'Immunité cellulaire et humorale, représenterait, pour eux, la forme parfaite de l'Immunité, forme qui n'existe malheureusement que dans quelques infections microbiennes.

De nombreux biologistes et bactériologistes interprètent d'autre part l'Immunité, comme une adaptation ou un accoutumance progressive aux doses croissantes de virus ou de sa toxine. On sait, en effet, que l'on peut habituer lentement les infusoires et autres organismes inférieurs à supporter des doses mortelles d'alcool et de divers poisons. On fait la même constatation chez tous les autres organismes vivants. C'est là une sorte d'immunité d'adaptation.

Pour obtenir cette immunité, il faut agir prudemment, en augmentant progressivement et successivement les doses. »

Cette adaptation est toujours accompagnée d'une diminution de la sensibilité de la cellule envers la substance toxique, tandis que l'immunité de défense est fondée sur l'augmentation de la sensibilité cellulaire.

Ainsi, la défense se réalise par :

a) digestion intracellulaire ou par destruction, au dehors des cellules,

b) formation de cellules géantes et inclusion des microbes dans des capsules et plasmodes.

c) élimination des microbes par la formation d'abcès et furoncles,

d) la production d'anticorps et d'antitoxines qui neutralisent les substances nocives.

« L'immunisation peut encore être interprétée comme une sensibilisation de cellules diverses. Cette sensibilisation des cellules lorsqu'elle est renforcée, semble être la cause principale de l'Immunisation et de l'Immunité acquise

Mais parfois cette hypersensibilité cellulaire est à l'origine de réactions violentes qui peuvent provoquer de graves ébranlements et même des chocs mortels; c'est ce que nous observons dans l'Anaphylaxie.

Ainsi, l'Immunité et l'Anaphylaxie ont une cause commune : l'augmentation de la sensibilité de toutes les cellules de l'organisme.

Puis, ces notions encore récentes se modifient et la découverte de D'HERELLE vient jeter un jour nouveau sur des problèmes restés jusque-là insolubles.

Nous savons, en effet, qu'en 1917, D'HERELLE a découvert un principe lysant le Shiga, au cours d'une dysenterie, chez un malade convalescent. Cet au-

teur a constaté depuis, que chaque fois qu'un organisme offre une résistance vis-à-vis d'une bactérie pathogène, on peut isoler, des déjections, une souche de bactériophage actif contre cette bactérie. On ne trouve, en effet, du bactériophage actif contre les germes en cause que lorsque la guérison s'annonce, ou au cours d'une amélioration passagère. On ne le met en évidence dans les selles, dans le sang, dans les bubons, qu'au moment de la défervescence, à la période de convalescence. C'est à cette période d'ailleurs qu'il acquiert sa plus grande activité.

D'autre part, les caractères différents, tantôt positifs, tantôt négatifs, des hémocultures faites en fin de maladie, paraissent étroitement liés à la présence et à la virulence du bactériophage. Et le phénomène si curieux des hémocultures passagèrement positives, observées à plusieurs reprises par HAUDUROY, vient apporter une conception nouvelle sur la virulence du bactériophage : on pratique une hémoculture chez un malade atteint de fièvre typhoïde. Au bout de 24 heures d'étuve, on met en évidence des bacilles d'Eberth, mais le lendemain à la quarante-huitième heure, tous les bacilles se sont évanouis. On ne retrouve pas un seul organisme vivant. On ensemence, sur de riches milieux de culture, un peu de bouillon devenu stérile, rien ne pousse. Mais on note, fait remarquable, l'apparition d'un principe lytique très actif et on constate, en clinique, que l'état général du malade s'améliore et que la guérison survient.

Dé même, lors d'une épidémie de choléra aux Indes, D'HERELLE, MALONE et LAHIRI constatent que chez les malades qui ont succombé entre vingt-quatre heures et quarante-huit heures, on n'a point trouvé de bactériophage dans leurs selles,

Chez les malades qui ont survécu, le comportement du bactériophage a été bien différent. On a toujours mis en évidence, en effet, un bactériophage actif dans les selles.

Ces résultats découlent de la réunion de 35 cas et ces observations ne laissent aucun doute sur le fait que, dans le choléra, le dénouement, mort ou guérison, est intimement lié au comportement du bactériophage et que la destruction des vibrions dans l'intestin des malades qui guérissent, est entièrement provoquée par le bactériophage.

De ces faits, D'HERELLE a déduit que l'Immunité pouvait être apportée par le bactériophage.

a) Aussi, à titre curatif, rapporte-t-il les faits suivants :

Chez l'homme : dans sept cas graves de dysentérie, il donne à ingérer du bactériophage antishiga.

Chez cinq patients, 24 heures après l'ingestion, le sang et les bacilles de Shiga disparaissent des selles.

Dans un seul cas, ils ne disparaissent que trente-six heures après.

On pourrait rapporter des cas semblables, dans la typhoïde et au cours du choléra.

Chez la poule, dans la typhose aviaire, maladie qui entraîne 100 % de mortalité, au cours d'une épidémie dans l'Est et Sud de la France, D'HERELLE traite par le même moyen 2.100 animaux.

Dans les 25 poulaillers, la mortalité considérable auparavant, a cessé brusquement et définitivement à partir du moment même de la vaccination.

b) *A titre prophylactique et expérimental* :

Chez l'homme : indépendamment du rôle joué par le bactériophage en épidémiologie et dans le pro-

blème des eaux que nous étudierons ensuite, RAZEMON suggère l'idée suivante qui pourrait fort bien s'appliquer à la prophylaxie des complications pulmonaires de la chirurgie abdominale.

Cet auteur a étudié quel était le trajet suivi, par voie lymphatique et sanguine, du péritoine au poumon, des germes microbiens répandus sur la séreuse par l'ouverture d'un organe septique comme l'intestin et l'estomac. Il était donc logique de penser qu'un bactériophage versé dans le péritoine au moment de l'intervention aboutirait de même façon au tissu pulmonaire. Aussi RAZEMON a-t-il expérimenté en ce sens sur des cobayes et les faits prouvent que :

1° Un bactériophage injecté dans le péritoine d'un cobaye peut être retrouvé dans le poumon de cet animal, en petite quantité dès la quinzième minute qui suit l'injection, en quantité plus considérable 30 minutes et surtout une heure après celle-ci.

2° Ce bactériophage peut encore être décelé quarante-huit heures après l'injection en quantité très appréciable.

Il est donc permis de croire que chez l'homme, un bactériophage convenablement choisi serait capable d'agir, non seulement localement, au point de départ des germes infectants, mais aussi dans le poumon, où il arriverait ne même temps qu'eux et par la même voie.

Cette suggestion émise, passons à d'autres faits :

Dans le barbone ou septicémie hémorragique du buffle.

Il s'agit là d'une maladie qui évolue fatalement vers la mort; aussi D'HERELLE et LE LOUET essayèrent-ils la vaccination sur une centaine de taurillons

et buffles à Saïgon, pour essayer de les immuniser contre ce fléau.

L'injection de bactériophage à l'animal lui confère une immunité qui est voisine de l'état réfractaire (résistance à 2.000 doses mortelles) et, fait très curieux, plus la dose injectée est forte, plus l'immunité est longue à s'établir.

Avec 200 c.c., l'immunité n'apparaît qu'après soixante jours environ.

Avec 1/25 de c. c., elle apparaît après quatre jours.

Dans ce cas, il ne semble plus que ce soit le bactériophage qui agisse comme élément d'immunité.

L'immunité doit donc être rapportée à l'action des produits microbiens lysés, car le bactériophage s'élimine de l'organisme quarante-huit heures après l'injection.

Il y a donc vaccination et l'expérience le prouve : en effet, si on laisse le bactériophage anti-barbone, au contact prolongé de glycérine concentrée (qui a le pouvoir de le détruire) et si on injecte 1/4 de c.c. de ce mélange à un taurillon, on constate qu'après quarante-jours, l'animal a acquis une immunité qui lui permet de résister à l'injection de cinquante doses mortelles de la bactérie du barbone.

Le bactériophage serait donc un agent précieux d'immunité pouvant conférer une immunité immédiate en milieu contaminé et une immunité plus tardive par action des produits microbiens lysés, à la manière d'un vaccin.

Prophylaxie du choléra aviaire par inoculation sous-cutanée de filtrats bactériophages :

En 1925, L. BROUDIN découvre, dans la moëlle osseuse du tarse d'une poule morte du choléra, un bactériophage actif.

326 oiseaux de toutes espèces du Jardin zoologi-

que de Saïgon reçoivent, sous la peau 1 cc. de filtrat. Pendant cinq mois, la mortalité, par le choléra aviaire sur cet effectif, qui est en moyenne par mois de 10 à 12%, tombe à zéro.

80 volailles, d'un poulailler de Giadiuh, près Saïgon, sont protégées efficacement pendant plus de huit mois.

Dans le mois précédant la vaccination, une dizaine de sujets étaient morts de la pasteurellose aviaire.

Immunisation des rats blancs contre la peste expérimentale au moyen de bacilles pesteux lysés par le bactériophage.

F. C. FLU prépare en 1929, un vaccin fort, avec un bactériophage très actif sur des bacilles pesteux très virulents en suspension concentrée. Ce vaccin est capable d'immuniser des rats blancs contre quarante doses mortelles chez 91,2 % des animaux et contre quatre cents doses mortelles chez 26,3 % des animaux immunisés.

« Ces résultats obtenus chez les rats, l'absence de réaction locale et générale chez les animaux immunisés, nous permettent de rechercher si l'on ne pourrait pas vacciner avec un lysat concentré de bacilles pesteux, les hommes exposés à l'infection pesteuse.

Enfin, S. METALNIKOW a montré que les chenilles *Galeria Mellonella*, tuées fatalement à la dose de 1/80 cc. en 15 à 20 heures par le bacille de Shiga, étaient préservées contre son action par de petites doses de bactériophage antishiga injectées 10 minutes auparavant.

Mais ces faits ne sont pas les seuls mis en relief par la découverte de D'HERELLE.

ANTIPHAGES

Au cours du traitement de diverses infections par le bactériophage, on eût des échecs.

Aussi, ces insuccès thérapeutiques avaient-ils attiré l'attention des observateurs, alors qu'ils obtenaient d'autre part des résultats éclatants.

Et le premier, RAIGA, dans le service de son Maître, le Professeur GOSSET, à Paris, a relevé l'observation d'un de ces cas défavorables. (*Journal des Praticiens*, 1^{er} décembre 1928.)

Résumé : Homme de 51 ans, porteur d'un volumineux anthrax ulcéré de la nuque, évoluant depuis le 2 septembre, est traité à partir du 10. Le malade ne présente pas de glycosurie, ni d'albuminurie.

Traitement du 10 au 18 septembre : deux injections de 2 cc. de bactériophage polyvalent,

Injection locale le 14 septembre : aucune amélioration.

Le pus commence à sourdre par un cratère central créé aux dépens de deux orifices de ponction au thermocautère faites quatre jours avant notre examen.

Préparation d'un autobactériophage appliqué le 15 et le 16. L'état s'aggrave.

T° = 39°. Le malade est hospitalisé et le traitement chirurgical classique est appliqué : pansement au Dakin : guérison, mais cicatrisation très lente.

1° Est-ce que cet échec est dû à la bactérie résistante ?

Le staphylocoque dosé isolé a été lysé « in vitro » dans les délais normaux.

2° Est-ce que le bactériophage possédait une virulence atténuée ?

Symbiose bactérie-bactériophage très difficile à dénouer.

Mais l'autobactériophage n'a pas été suivi de succès.

Certains auteurs affirment que l'autobactériophage doit réussir fatalement « *in vivo* ».

Mais, au contraire GRENET, ISAAC GEORGES, RAIGA ont publié des observations vraiment troublantes, qui viennent ébranler singulièrement la réputation faite à l'autobactériophage. Mais comment expliquer que la lyse « *in vitro* » n'entraîne pas forcément une lyse semblable « *in vivo* ».

D'autre part, comment comprendre que, en cas de germe résistant et c'est là, nous semble-t-il, un argument encore plus frappant, la guérison sur le vivant puisse, malgré tout, dans certains cas, être obtenue très rapidement par un stock-bactériophage.

RAIGA a, en effet, rapporté de semblables observations: par exemple : celle d'une suppuration anaérobie d'origine dentaire et celle d'un abcès cervical à staphylocoques : la lyse de ce dernier germe n'a été obtenue « *in vitro* » par de multiples passages, que plusieurs semaines après la guérison du malade.

Il est vraisemblable de penser que de telles guérisons peuvent être mises sur le compte d'une adaptation du bactériophage « *in vivo* », adaptation qui serait plus rapide et plus efficace que celle obtenue artificiellement « *in vitro* ».

On peut rapprocher ces faits des expériences de BORDET et CIUCA.

Ces auteurs faisant, en effet, à un lapin plusieurs injections successives de colibactériophage, ont constaté l'apparition dans le sérum de ce lapin des propriétés antibactériophages.

Par injections de cultures de colibacilles, aucune propriété antibactériophage n'apparaissait ; au contraire, les injections de cultures mixtes (bactériophage et Coli en symbiose) provoquaient cette propriété.

Ce bactériophage, concluaient BORDET et CIUCA, se comporte comme un antigène.

Et par analogie, avec les sérums antirabique, antivaccinal, et d'une façon générale « anti protobes » quelconques, D'HERELLE a montré que la neutralisation du bactériophage n'était pas due à l'intervention d'une sensibilisatrice et d'une alexine, mais d'une substance unique, à laquelle il a donné le nom général d'*Antiviruline*. Il ne s'agit pas d'autre chose, semble-t-il, que de ce que nous appelons dans le cas particulier, les antiphages.

Cette digression faite, nous nous proposons d'expliquer pourquoi un bactériophage virulent lysant « in vitro » peut sur le vivant, ne pas provoquer la guérison d'une infection causée par cette même bactérie.

L'organisme vivant est donc susceptible de modifier les conditions dans lesquelles se produit la lyse au laboratoire. C'est là le nœud de la question — et les travaux successifs de RAIGA viennent apporter une solution satisfaisante à cette inconnue.

Dans l'observation citée plus haut, l'analyse du sérum du malade (recherches faites par ROSENTHAL sur les conseils du Professeur D'HERELLE) avait montré que l'addition de ce sérum à une culture microbienne suffisait à empêcher la lyse qui était cependant obtenue parfaitement dans un ballon témoin. Cette propriété antiphage entravait la lyse même à une dilution de 1/2.000.

Avant de commencer l'étude des antiphages, ou-

tre ces deux questions concernant la résistance microbienne ou la virulence du bactériophage, trouvons-nous d'autres explications aux échecs de la phagothérapie ?

SAUVE, à la Société de Chirurgie, 15 mars 1920, rapporte huit échecs et conclut ainsi : « Et voilà, Messieurs, à mon avis, le nœud de la question. Autre chose est le malade qui réclame un succès soudain obtenu avec le moins de manœuvres et d'examens possibles, et autre chose est le malade d'hôpital, que l'on peut relativement soigner à sa guise avec tous les modes d'examen... Cinq des malades avaient été, le premier en partie, et les autres inégalement soignés en ville. C'est là, je pense, la grosse raison de ces échecs. »

Plus récemment HAUDUROY accuse 25 à 30 % d'échecs et pense qu'il est très difficile d'en déterminer les raisons : faut-il incriminer, selon cet auteur « les inconnues de l'état physiopathologique du malade » ou « une certaine sensibilisation de l'organisme ». C'est dans ces derniers cas qu'il aurait observé quelques guérisons après autohémothérapie. Alors, cet auteur ajoute : « Devant l'échec relatif du bactériophage antistaphylococcique appliqué seul, j'ai eu l'idée, chez certains malades, d'associer un vaccin au principe lytique. » Des conclusions assez curieuses de ces auteurs, il est difficile de tirer un argument pratique.

Par contre, combien est intéressante l'observation fondamentale de RAIGA à laquelle d'autres sont venues ultérieurement apporter une confirmation. A la lumière de ces données, les échecs de la phagothérapie reçoivent, non seulement une explication scientifiquement contrôlable, mais encore peuvent être prévus avant tout traitement.

*Mise en évidence des propriétés antiphages
du sérum.*

Recherche de l'antiphage direct et indirect.

ROSENTHAL a apporté la solution de cette question par deux expériences :

1°. Recherche de l'antiphage direct :

Un tube contenant 10 cc. de bouillon stérile, reçoit dix gouttes d'un bactériophage homologue de la bactérie infectante et deux gouttes du sérum à examiner. Il est ensuite porté à 37° pendant deux heures.

Trois tubes de bouillon sontensemencés avec la bactérie du malade, si elle est lysable, sinon avec la bactérie lysable de même espèce, de collection. Le premier tube sert de témoin; le second reçoit le bactériophage normal; le troisième, le bactériophage qui a été en contact pendant deux heures avec le sérum. Si la bactériophagie a lieu comme dans le deuxième tube, il n'y a pas d'antiphages; un retard dans la bactériophagie prouve un antiphage faible; s'il n'y a pas de différence avec le tube de culture témoin, un antiphage très actif.

Recherche de l'antiphage indirect :

Une émulsion de la bactérie lysable reçoit deux gouttes de sérum, puis est portée pendant deux heures à l'étuve à 37°. Deux tubes de bouillon sontensemencés avec cette émulsion; le premier servira de témoin du développement de la culture; le deuxième recevra, en plus du bactériophage normal. Deux autres tubes sontensemencés avec la bactérie lysable et son bactériophage normal et servira de témoin. Si la bactériophagie a lieu comme dans les témoins normaux, il n'y a pas d'antiphage indirect. Un retard indiquera un antiphage faible; la résis-

tance complète de la bactérie indiquera un antiphage indirect prononcé

Ces antiphages, direct et indirect, peuvent être présentes simultanément dans un sérum.

Les antiphages prononcés se trouvent en général dans les cas chroniques, récidivants, rebelles à tout traitement, même si on est assuré tout d'abord que le germe du malade lyse bien « in vitro ».

Il existe donc deux sortes d'antiphages, l'un qui intéresse le germe, l'autre qui représente une inhibition du bactériophage. Aussi, nous préférons, pour la clarté des faits et de leur exposition, adopter la nomenclature de RAIGA.

Le premier est l'antiphage de résistance microbienne.

Le second est l'antiphage d'inactivité du bactériophage.

Maintenant que nous savons les rechercher, voyons quelle peut être leur origine et dans quelle proportion on les retrouve au cours de différentes affections et le moyen de lutte qu'on peut leur opposer.

Rôle des antiphages en pathologie :

« On sait que le sérum sanguin est capable, soit de rendre résistante vis-à-vis du bactériophage, une bactérie lysable, soit d'activer le bactériophage vis-à-vis d'une bactérie lysable. »

Il s'agit là d'un pouvoir empêchant du sérum sanguin de malades infectés par des germes identifiés, tels que le staphylocoque et le B. Coli, alors que normalement le sérum sanguin de sujets indemnes d'infections n'empêche, ni ne gêne l'action du bactériophage.

1928. Aussi, P. ROSENTHAL a-t-il constaté que :

Dans les cas aigus de furonculose, la recherche de l'antiphage a été négative ou faiblement positive. Un cas d'anthrax particulièrement sévère a présenté d'emblée un pouvoir anti encore actif à 1 p. 2.000. Dans la furonculose récidivante, il a toujours trouvé un anti plus ou moins actif.

Dans les cas récents de colibacillurie, la recherche de l'anti a été négative ou faiblement positive, en général positive ou plus active dans les cas anciens.

D'autre part, RAIGA (1930) publie d'intéressantes conclusions concernant les antiphages de résistance microbienne.

Ces antiphages ont été recherchés systématiquement, aussi bien pour le staphylocoque, que pour le streptocoque chez 379 malades examinés dans le service du Professeur A. GOSSET.

Parmi ces malades, 174 étaient atteints d'infections à staphylocoques et RAIGA a rencontré 112 fois les antiphages isolés ou associés (dans 63,7 % des cas).

Voici la fréquence relative de l'antistaphyphage ou de l'antistreptophage suivant les trois modes de présentation qu'il a observés :

Antistaphyphage	Antistreptophage	Cas	Fréquence p. 100
1° ÷	—	53	24,1
2° —	÷	43	30,4
3° ÷	÷	16	9,1
		112	

« Les antiphages exercent une influence fâcheuse sur l'évolution d'une lésion staphylococcique ou autre, traitée par le bactériophage : chez nos

malades atteints de furoncles ou d'anthrax, la guérison a été obtenue en moins de quinze jours dans 56,2 p. 100 des cas, quand il y avait présence d'antiphages, tandis que nous voyons s'élever le pourcentage des guérisons à 90,3 p. 100 s'il y a absence d'antiphages. » (RAIGA.)

Remarque très intéressante : l'antistaphyphage n'est pas celui qui, dans les staphylococcies, joue le rôle le plus important, contrairement à ce que l'on pourrait croire *à priori*. L'antistreptophage, au contraire, exerce une action beaucoup plus néfaste, surtout quand il est associé à l'antistaphyphage.

« C'est dans cette dernière éventualité que nous avons assisté à une véritable inactivité de la phagothérapie; dans d'autres cas, l'amélioration constatée ayant permis de poursuivre le même traitement, la guérison a été cependant obtenue, mais elle fût lente. » RAIGA.

— Antistaphyphage et antistreptophage: 45,9 % de guérison.

— Antistreptophage seul: 59 % de guérison.

— Antistaphyphage seul : 72,3 % de guérison.

Enfin, l'*antistreptophage* représente, en outre, pour cet auteur, la caractéristique des récidives des staphylococcies. Chez 92 malades atteints de furonculose récidivante, il a été trouvé soixante fois seul ou associé, alors que l'antistaphyphage n'était présent que sept fois.

Les autres malades dont le sérum était exempt d'antiphages ont guéri sans récidives.

Aussi dit RAIGA : « On peut donc, à notre avis, d'après la présence ou l'absence de l'antistreptophage soit : poser un diagnostic de furonculose récidivante, soit : prévoir qu'une furonculose débutante

va récidiver et qu'une furonculose en activité ne récidivera plus. »

Origine des antiphages :

Voici, en outre, l'opinion du Professeur GOSSET :
« Les notions, sur l'importance clinique desquelles le Docteur RAIGA a été le premier à attirer l'attention dès décembre 1928, sont tirées d'une documentation importante réunie dans mon service; elles jettent un jour nouveau sur l'évolution des lésions inflammatoires, qu'elles soient abandonnées à elles-mêmes ou bien qu'elles soient soumises au traitement par le bactériophage. Il semble même qu'elle puisse permettre de porter un pronostic sur ces lésions avant toute thérapeutique. »

Les antiphages existent donc et leur réalité repose sur des faits cliniques et scientifiques, mais il faut avouer que nous ne savons rien sur leur origine.

RAIGA aurait trouvé, cependant, dans les antécédents de malades, atteints de staphylococcies et porteurs d'antiphages, et cela avec un pourcentage assez impressionnant, une vaccination quelconque par stock-vaccin ou auto-vaccin.

SAUVE et JACQUEMAIN, d'autre part, prétendent que les injections sous-cutanées de bactériophages produisent des antiphages.

En réalité, cette question très intéressante n'a pas encore reçu de solution satisfaisante.

Thérapeutique des antiphages :

La fréquente présence des antiphages dans le sérum sanguin de malades infectés, vient donc faire un tandem avec le germe et dès lors, il faut briser le lien qui unit ce tandem pour ne pas enregistrer d'éclatants échecs au cours de la phagothérapie.

Aussi RAIGA a eu l'idée de mettre au point une méthode capable de lutter efficacement contre ces réactions humorales.

Il expérimenta d'abord sans succès l'auto-sérothérapie, puis il s'adressa à l'injection de sang total.

Et c'est ainsi que l'autothémothérapie devînt le complément indispensable au cours de la thérapeutique par le bactériophage.

« Les succès de cette méthode, c'est-à-dire la disparition des antiphages nous a apporté la preuve scientifique que ceux-ci constituent une propriété transitoire du sérum sanguin; en même temps, il nous a fourni la preuve clinique de leur influence sur l'évolution des suppurations. » RAIGA.

En effet, par l'adjonction de cette méthode à la phagothérapie, on voit les pourcentages de guérison précités, passer respectivement pour chacun des antiphages envisagés de :

45,9 à 72 %.

de 59 à 75 %.

et de 73,3 à 80 %.

On pourrait tenter aussi l'autohémolysothérapie, telle qu'elle fût essayé par le Docteur A. MOULONU-GUET; 10 cc de sang, sont prélevés par ponction veineuse, mélangés dans la seringue même à 10 cc. d'eau distillée : le produit d'Hémolyse est injecté dans la fesse.

Dans l'autothémothérapie, la répétition des injections semble avoir une importance capitale.

RAIGA préconise l'injection de 20 cc. de sang. Et JUSSEAUME, dans sa thèse, a fondé sa technique sur le principe de l'échelonnement cadencé des injections. C'est ainsi qu'il répète ces injections six fois à date fixe sur l'espace de vingt-quatre jours.

N. B. — Chez de jeunes enfants, on pourrait employer l'injection du sang de la mère.

Pour conclure, nous emprunterons encore ceci au travail de RAIGA: un bactériophage lysant, in vitro, une bactérie ne peut pas provoquer une lyse semblable in vivo. Avant d'envisager la possibilité d'un succès, il faut considérer l'aptitude de l'organisme vivant à recevoir ce bactériophage. L'absence d'antiphage représente, pour RAIGA, le test biologique de cette aptitude et l'autohémothérapie, en supprimant les antiphages, prépare l'organisme à subir les effets heureux de la bactériophagie provoquée.

Antiphylaxie :

Quand on prépare des animaux neufs vis-à-vis d'une bactérie ou de sa toxine, on obtient un sérum antibactérien, antitoxique qui protège plus ou moins ces animaux préparés, à une agression de la bactérie ou de la toxine.

Mais si l'on prépare un animal avec une suspension de bactériophage, il n'en est pas de même et l'expérience suivante réalisée par D'HERELLE le montre d'une façon évidente:

— Une souris reçoit une dose mortelle de toxine dysentérique obtenue par la méthode de NICOLLE, par voie sous-cutanée et, en même temps, un demi-centimètre de sérum antibactériophage Shiga.

— Une deuxième souris reçoit la même dose de toxine et un demi-centimètre cube de sérum antidy-sentérique.

— Une troisième souris reçoit la dose mortelle de toxine seule.

La première meurt une trentaine d'heures après l'injection ;

La seconde survit; la troisième meurt quatre jours après l'injection.

Le sérum antibactériophage-Shiga n'est donc nullement anti-toxique, bien au contraire, il est nettement sensibilisant.

Cet état d'hypersensibilité a été nommé *Antiphylaxie* par D'HERELLE.

C'est là une antiphylaxie passive et les expériences intéressantes de HAUDUROY montrent qu'elle est également active.

Il prépare un certain nombre de jeunes lapins par sept injections de 2 cc. de suspension de staphylocoques; voie sous-cutanée, cinq à six jours entre chaque injection. Le bactériophage employé est au maximum de virulence; les suspensions, âgées de quinze jours au moins, sont filtrées et leur stérilité vérifiée.

D'autre part, quelques lapins destinés à servir de témoins reçoivent des injections de bouillon stérile.

Certains animaux succombent très rapidement, avant même parfois que la série d'injections ait été terminée. A l'autopsie, ils présentent d'une façon constante, une quantité d'abcès miliaires sous-cutanés (sans aucune lésion des organes).

D'autres animaux résistent, mais succombent en vingt-quatre heures, à la suite de l'injection intra-veineuse d'une dose non mortelle de staphylocoques, qui laisse en vie les témoins.

Cette expérience de HAUDUROY est très intéressante, car elle montre que l'antiphylaxie, développée par une série d'injections de suspension de bactériophages, peut être tellement forte que l'animal peut perdre son immunité naturelle.

Pour D'HERELLE, il doit exister dans les suspensions de bactériophages des principes antitoxiques élaborés sous l'action des bactériophages.

Pour COCHARD, les antiphages pourraient être les responsables, en partie du moins, du phénomène de l'antiphylaxie.

Il faudrait admettre que les antiphages aient parfois une action si efficace qu'ils soient capables de détruire complètement l'immunité naturelle.

Comme on le voit, l'immunité est une des questions les plus compliquées qui soient et la découverte du bactériophage vient augmenter encore le nombre d'inconnues à résoudre.

Quoi qu'il en soit, le médecin ne doit pas trop abuser des injections répétées de bactériophage pour ne pas provoquer chez le malade une hypersensibilisation qui serait à l'encontre du but à atteindre.

BACTERIOPHAGE EN EPIDEMIOLOGIE

On sait que le début d'une épidémie de choléra coïncide avec l'importation de vibrions cholériques par l'intermédiaire d'un individu en incubation ou en état de choléra, et l'épidémie se propage par suite de la dissémination de ces vibrions par l'eau de boisson et les mouches en particulier.

Mais on ignore totalement pourquoi à partir d'un certain moment, elle décroît puis s'éteint. On ne sait également pourquoi certains villages paraissent « immuns » et restent indemnes, alors que toute la région environnante est contaminée et que des cas de choléra y sont importés

D'HERELLE et ses collaborateurs étudient pour élucider ces faits l'épidémie du Punjab, qui gagnait de proche en proche de nombreux villages dans la région de Lahore.

Ils pratiquent plus de cinq cents analyses de déjections, d'eaux et de corps de mouches prélevés dans une série de villages, les uns indemnes, les autres contaminés, et donnent les résultats de leur enquête.

1° Dans une région qui est restée indemne de choléra pendant plusieurs années, on ne rencontre ni bactériophages virulents pour le vibron cholérique, ni vibrions non agglutinables (pseudo-cholériques).

2° Dans une région où sévit une épidémie de choléra, un certain nombre de villages où « pourtant aucun cas de choléra ne s'est précédemment manifesté, sont « contaminés » à la fois par des vibrions pseudo-cholériques et par des bactériophages virulents pour les vibrions cholériques vrais ».

De tels villages restent immuns, même s'ils se trouvent environnés de villages où sévit le choléra.

3° Les vibrions cholériques non agglutinables seraient des mutations, des vibrions vrais sous l'action du bactériophage.

4° Dans une région où sévit une épidémie, dans la majorité des villages non encore infectés, on ne peut déceler la présence d'aucun bactériophage virulent par le vibron cholérique.

5° Au cours de toutes les épidémies étudiées dans les villages, alors qu'au début, on ne pouvait trouver le bactériophage dans le milieu ; après un certain nombre de jours, on pouvait isoler et des vibrions cholériques non agglutinables et des bactériophages virulents pour les vibrions cholériques de l'eau des puits et des corps de mouches capturées en des points divers de ces villages.

Ces villages qui, au début, étaient sensibles, devenaient donc au cours de l'épidémie progressivement semblables aux villages immuns, et, à partir de ce moment, on remarquait que corrélativement, l'épidémie décroissait pour cesser lorsque la contamination par le bactériophage devenait générale.

Donc, de même qu'il y a dispersion du vibron cholérique par le premier malade, de même la dissémination du bactériophage est effectuée par le premier convalescent.

« Le début, la marche et la cession d'une épidémie dépendent du degré de contamination et par les vibrions pathogènes et par les bactériophages virulents pour ces vibrions; les variations de chacun de ces deux facteurs s'exerçant en sens contraire, et réglant la marche de l'épidémie. » (1^{er} août 1928, *Presse Médicale*. D'HERELLE.)

BACTERIOPHAGE ET LES EAUX

Si la cessation des épidémies de choléra est due à la diffusion dans le milieu de bactériophages virulents pour le vibron cholérique à partir des déjections de convalescents, il suffira de répandre dans le milieu, et cela de manière à ce qu'ils soient ingérés par la population, des cultures de bactériophages exaltés. La cessation de l'épidémie devra se produire. (D'HERELLE.)

Remarquons d'ailleurs que dans les villages où l'on traite des patients par l'administration de cultures de bactériophages exaltés, on réalise en même temps une expérience de prophylaxie, car les bactériophages se multiplient dans l'intestin au cours du processus de guérison et se répandent dans le milieu exactement de la même manière que cela se produit quand l'épidémie cesse naturellement, par suite de la diffusion de bactériophages à partir d'individus qui ont spontanément guéri. La seule différence, c'est que dans le cas de convalescence provoquée par l'administration de cultures de bactériophages, il s'agit toujours de souches sélectionnées particulièrement puissantes.

Cette méthode prophylactique employée aux Indes avec succès peut rendre des services en France, en versant dans les puits de Bretagne (COCHARD) du bactériophage antidysentérique.

Combien de gens accepteraient volontiers de purifier ainsi leurs puits, et ne s'astreindraient point à faire bouillir leur eau régulièrement, ou à pratiquer une désinfection chimique correcte !

HAUDUROY souhaiterait l'addition quotidienne aux

eaux de consommation d'une ville du bactériophage antityphique.

Mais il faudrait trouver un bactériophage qui puisse lyser toutes les souches de typhiques et alors ce procédé serait d'un très grand intérêt pour l'hygiéniste.

Enfin, comme BILOUET l'a montré, le bactériophage n'est pas influencé par les fermentations et les désintégrations en milieu aérobie ou anaérobie, aussi se comportera-t-il d'une façon identique dans une fosse septique, dans un lit bactérien, ou dans une installation de boues activées. Partout, le bactériophage amené par les eaux usées traverserait les appareils et se retrouverait dans leurs effluents.

« Il resterait maintenant à rechercher si, en ensemençant de parti pris les eaux dans les fosses septiques avec un bactériophage polyvalent, entraîné vis-à-vis des microbes pathogènes de l'intestin, on n'obtiendrait pas l'épuration microbienne recherchée depuis longtemps. »

TROISIEME PARTIE

PREPARATION DU BACTERIOPHAGE POUR L'USAGE THERAPEUTIQUE

Elle nécessite un temps relativement restreint :

a) Si les souches conservées se montrent actives vis-à-vis du microbe du malade quarante-huit heures suffisent pour cultiver le germe et observer sa lyse *in vitro*.

b) Si le bactériophage n'est pas, ou n'est qu'insuffisamment virulent, une huitaine de jours est indispensable pour faire subir plusieurs passages successifs sur le microbe du malade, en avoir finalement une bonne lyse, et *pour maintenir trois ou quatre jours à l'étuve le filtrat, afin d'en éprouver la stérilité.*

Procédé :

A côté du tube de culture témoin, on dispose trois autres tubes d'eau peptonée neutre ou légèrement alcaline, ils servent à suivre le phénomène de la lyse.

La lyse réalisée, on a entre les mains une quantité de liquide suffisante pour appliquer un traitement.

Il faut cependant bien se garder de l'utiliser extemporainement, il est indispensable de multiplier les précautions pour échapper à toute cause d'infection : le liquide clair des trois tubes doit être à nou-

veau filtré avec soin sur une bougie dûment vérifiée.

L'opération est menée sous une pression de 20 cc. au plus, elle ne doit pas durer plus de dix minutes.

Le filtrat recueilli est réparti en ampoules obturées avec un tampon stérile

Ces ampoules sont laissées trois à quatre jours à l'étuve à 37° pour vérifier l'absence de cultures secondaires.

On aura alors seulement le droit de sceller les ampoules et de commencer le traitement.

Pendant l'application thérapeutique, on vérifiera avant chaque usage la limpidité du contenu des ampoules; cette vérification sera *à fortiori*, plus minutieuse encore si l'on se sert d'ampoules préparées depuis un temps assez prolongé.

Il faut se méfier *toujours des cultures secondaires* qui peuvent apparaître malgré la grande virulence du principe lytique, malgré la plus rigoureuse technique de préparation; elles menacent toujours d'apporter dans une provision importante d'ampoules stockées, un déchet considérable.

Elles peuvent se manifester diversement par un *trouble*, ou un louche généralisé du milieu, qui a les caractères habituels d'une culture type, mais elles se traduisent le plus souvent à la vue par des aspects particuliers qu'il est intéressant de préciser : tantôt c'est au fond de l'ampoule un dépôt pulvérulent qui s'élève en volutes lorsqu'on agite le liquide. Tantôt on remarque, dans un milieu clair, de petits grumeaux blancs grisâtres, ou des particules fort ténues d'aspect soyeux.

Il s'agit là de cultures secondaires dont la morphologie est spéciale, non seulement macro, mais microscopiquement.

Les forts grossissements ne montrant que des amas de corpuscules agglomérés, ces corpuscules repiqués sur des milieux nutritifs et portés à l'étuve, mènent très difficilement à des aspects typiques des colonies microbiennes.

(Thèse d'ALSACE Paris, 1925.)

LE BACTERIOPHAGE EN THERAPEUTIQUE

I. — GÉNÉRALITÉS

Le bactériophage est un principe anti-microbien. Il n'a aucune espèce d'action sur les cellules de l'organisme. Il n'agira donc sur les lésions organiques que d'une manière indirecte, en supprimant l'infection qui peut les entretenir.

Il a d'ailleurs sur les antiseptiques cette appréciable supériorité de ne s'attaquer exclusivement qu'au microbe, sans mortifier, ni irriter les tissus.

C'est donc un moyen idéal, étant donné qu'il n'a aucune action toxique sur la cellule et qu'il ne provoque aucune réaction et il satisfait pleinement à l'antique précepte « primum non nocere ».

Il est intéressant d'insister sur cette particularité, à l'heure actuelle où les chirurgiens s'efforcent de recourir le moins possible aux agents qui, en détruisant le microbe, détruisent également les cellules vivantes de l'organisme et retardent la cicatrisation.

En effet, lorsqu'il y a eu de fortes pertes de substance consécutives aux nécroses infectieuses, il est évident qu'il faut plus de temps pour fermer la plaie. Mais l'infection est guérie. Il ne s'agit plus que de laisser les tissus bourgeonner.

« Nous croyons qu'il serait possible, dit A. LJENGME, de Genève, d'employer parfois un bactériophage polyvalent, à titre préventif, dans les plaies accidentelles souillées et d'obtenir, peut-être ainsi, des guérisons « per primam » que l'on ne pourrait voir se réaliser autrement.

Un point capital, sur lequel la plupart des auteurs ont insisté, mais sur lequel on ne saurait trop revenir, est la nécessité de n'utiliser en thérapeutique que des souches de bactériophage certainement actives sur le microbe pathogène en cause. Et cette règle, HAUDUROY la met volontairement avant toute autre.

La chose serait facile, en effet, s'il s'agissait d'espèces microbiennes qui présentent vis-à-vis du bactériophage un caractère d'homogénéité. Une souche de bactériophage virulente pour tous les échantillons de l'un de ces germes est virulente pour tous les échantillons appartenant à la même espèce. Tels sont les bacilles dysentériques et le bacille pesteux. Il est donc possible de préparer, en vue du traitement des maladies correspondantes, de véritables stock bactériophages que l'on pourra employer sans faire procéder chaque tentative thérapeutique d'un essai *in vitro* du filtrat employé.

Mais tous les agents pathogènes ne jouissent pas de ce privilège, et se comportent vis-à-vis du bactériophage comme des espèces hétérogènes.

Le fait est particulièrement net à l'égard du colibacille et des paracoli; telle souche de bactériophage, très active sur certains échantillons, est sans aucun effet sur les autres.

Le dilemme est donc simple : pas de lyse *in vitro*, pas de lyse *in vivo*, et l'idéal serait de préparer

le bactériophage avec le propre microbe du malade. Si cette méthode n'est pas très compliquée quand il s'agit de certains microbes, elle est plus difficile lorsque le streptocoque est en cause.

En pratique, il faut une virulence forte du bactériophage et aussi une virulence rapidement obtenue. Cette seconde règle est limitée. En effet, HAUDUROY remarque fort justement que l'adaptation du bactériophage à l'agent pathogène n'est jamais parfaite, si elle tarde à s'établir. Bien vite, on arrive à une virulence limite que l'on ne parvient pas à dépasser.

Aussi, Isaac GEORGES conseille-t-il, pour gagner du temps et pour confirmer l'insuffisante polyvalence des souches de bactériophages antityphiques et anticolibacillaires, de s'arrêter à la technique suivante : ajouter à une émulsion du germe pathogène, quelques gouttes de chacune des souches de bactériophage dont l'action a pu être éprouvée sur l'espèce en cause. Ces souches seront aussi nombreuses que possible. Le microbe choisira lui-même celle qui sera la plus apte à le lyser. L'exaltation de la virulence se fera ensuite suivant la technique classique.

En second lieu, nous pensons que le bactériophage doit être administré très précocement, de façon massive par plusieurs voies simultanées. Le but à viser est de mettre le principe lytique le plus directement possible en contact avec la bactérie pathogène.

II. — LE BACTÉRIOPHAGE DANS LES MALADIES

1. — *Dysenterie bacillaire.*

C'est au cours d'une dysenterie que d'HERELLE a fait sa mémorable découverte, et c'est aussi à la dysenterie que d'HERELLE a appliqué la thérapie par le bactériophage.

C'est dans cette affection que la phagothérapie a donné les meilleurs, incontestés et les plus constants résultats.

Pour la première fois, d'HERELLE l'a employé dans le service du Professeur HUTINEL, aux Enfants malades, avec la collaboration de M. NADAL.

En 1921, il publia sept cas de dysenterie à bacilles de Shiga, Flexner, Hiss et dans chacun de ces cas, l'unique traitement a été l'ingestion de suspension de bactériophages.

Dans ces cas, le résultat fut le suivant : « cessation des selles sanglantes avec amélioration parallèle de l'état général dans les vingt-quatre heures, suivant l'administration de la suspension de bactériophage anti-shiga ».

Depuis la publication de ces résultats, ce mode de traitement a été appliqué sur une plus grande échelle.

BOENHEIM, OTTO et MUNTER, DAVISON, DA COSTA CRUZ, à l'Institut Oswaldo-Cruz de Rio-de-Janeiro rapporta les observations de 24 malades. Dans tous ces cas, la suspension de bactériophages fut administrée per os, à la dose de deux centimètres cubes.

Dans 22 de ces cas, les selles cessèrent d'être sanglantes au plus tard 24 heures après l'ingestion; pour la plupart, l'amélioration fut évidente déjà après quatre à six heures.

Actuellement, l'Institut Oswaldo Cruz prépare du bactériophage, et DA COSTA CRUZ annonçait, en 1925, que 10.000 malades avaient été soumis à l'action du bactériophage et que « les symptômes diminuent considérablement et le malade entre en convalescence après 24 h.-48 h. ».

Puis, PAREIRA publie 23 observations, faites à l'Hôpital de Sao-Pedro de Porto Allegre, et ses conclusions viennent confirmer celles de D'HERELLE et DA COSTA CRUZ.

« Le bactériophage antidysentérique constitue le traitement spécifique des dysenteries bacillaires, qu'elles soient causées par le bacille du shiga ou les bacilles paradysentériques.

« Sans produire de réactions générales, l'ingestion de ce principe modifie complètement, en un court espace de temps, l'évolution des syndromes dysentériques. La guérison est complète dans le sens clinique et bactériologique.

Par l'emploi du bactériophage, on évite les porteurs de germes, car les germes dysentériques ne se retrouvent pas dans les déjections des patients traités par le bactériophage. »

En 1929, COMPTON, à Alexandrie, obtint aussi des résultats encourageants.

Posologie :

L'ingestion est le mode d'administration le plus indiqué. D'HERELLE recommande d'administrer d'emblée une ampoule de 2 cc. de suspension, puis à 12 heures d'intervalle, une seconde, et au besoin 12 heures après, une troisième.

On peut d'ailleurs multiplier ces doses sans aucune crainte ; utiliser des bactériophages de grande virulence et spécifiques du germe en cause.

Toutefois, on peut employer un bactériophage antidysentérique polyvalent (COMPTON).

Instituer le traitement le plus tôt, dès la première selle sanglante (D'HERELLE).

Eviter la diète lactée (PAREIRA), le milieu acide et les produits qui peuvent entraver la bactériophagie de se poursuivre.

2. — *Infections colibacillaires :*

Une des applications pratiques les plus intéressantes de la découverte de D'HERELLE concerne le traitement de la colibacillose par le bactériophage. La résistance, trop fréquente de cette infection aux procédés thérapeutiques les plus divers, devait amener à rechercher si l'introduction dans l'organisme de l'agent lytique ne serait pas susceptible d'en modifier heureusement le cours. Cette recherche était d'autant plus indiquée que le phénomène de la lyse du colibacille constitue un des moyens d'étude du bactériophage les plus couramment utilisés dans les laboratoires.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il importe de s'en tenir également à la règle suivante :

1° S'assurer que le colibacille, isolé du sang ou des coccines, est sensible à l'action du bactériophage ;

2° Varier les voies d'introduction du bactériophage et associer aux injections sous-cutanées les applications locales.

HAUDUROY conseille de l'administrer de la façon suivante :

a) *Sous la peau*, en pratiquant, à 24 heures d'intervalle, deux injections de 3 à 4 cc. pas plus.

b) *Per os*, en faisant absorber au malade, pen-

dant plusieurs jours consécutifs, une ampoule de 10 à 20 cc. La voie digestive ne provoquant pas de sensibilisation, on est autorisé à renouveler ce traitement à différentes reprises.

c) *Dans la vessie.* Après sondage, on injecte dans la vessie 20 cc. de bactériophage que le malade est invité à conserver le plus longtemps possible. Ce traitement peut être renouvelé 4 à 5 fois, à un ou deux jours d'intervalle.

On a même conseillé l'introduction du bactériophage jusque dans le bassin.

A l'étranger, B. FRISH a traité sept malades, avec succès d'ailleurs, par instillations intrapyéliqués de l'agent lytique. Il s'agit là d'un procédé d'exception qui doit être réservé aux cas de pyélonéphrites particulièrement rebelles (J. REILLY).

Dans les cas favorablement influencés par le traitement, l'amélioration survient rapidement. Tantôt elle s'accompagne à la fois d'une rétrocession des symptômes cliniques et d'un arrêt de la colibacillurie, tantôt, et c'est l'éventualité la plus fréquente, l'amélioration clinique est obtenue bien avant la disparition du colibacille dans l'urine, celui-ci pouvant même persister fort longtemps après.

Parfois on a des guérisons retardées ; aussi devra-t-on conseiller le traitement par voie buccale durant deux à trois semaines, appliqué selon le schéma général indiqué.

Le traitement des colibacilloses par le bactériophage a donné des résultats assez discordants, selon les auteurs.

Les premiers, en 1922, BEKERICH et HAUDUROY rapportent deux observations de pyélonéphrite aiguë de la grossesse, à germe lysable par le bactériophage.

Vingt-quatre heures après la première injection, l'apyrexie est définitive au prix d'une crise sudorale survenue deux heures après la piqûre.

Puis les travaux se sont succédés; en juillet 1922, COURCOUX, PHILIBERT et CORDEY relatent une observation de pyélonéphrite gravidique traitée avec succès par cette méthode.

En 1923, BEKERICH et HAUDUROY publient, dans le *Bulletin Médical*, onze observations nouvelles, avec seulement deux échecs.

En mai 1924, ARLOING, DUFOUT, BOUVIER et SEMPE, à la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, apportent une guérison clinique chez un enfant de 13 ans atteint de pyélonéphrite. PAREIRA, dans sa thèse de Porto-Allègre, traite une cystite rebelle avec succès.

Enfin on trouve, dans la thèse de DALSACE, 17 observations où le bactériophage anticolibacillaire a été employé : pyélonéphrites gravidiques, entérocolites muco-membraneuses, pyélonéphrites chroniques, et les résultats sont les suivants: 10 cas heureux, 5 échecs totaux parce que les microbes ne s'étaient pas montrés lysables in vitro.

Toutefois, les pédiâtres hollandais qui observent fréquemment des cas de pyélocystite colibacillaire chez le nourrisson, n'auraient obtenu que des échecs (E.GORTER, F.SIEKENG.)

Et si, à l'heure actuelle, il n'est pas encore possible de porter un jugement d'ensemble sur la valeur de la méthode, il n'en existe pas moins un certain nombre de faits probants où l'évolution de l'infection colibacillaire fût favorablement influencée par le bactériophage approprié.

3. TYPHOIDES ET PARATYPHOIDES

Le traitement des infections typhiques par le bactériophage a été tenté pour la première fois par REKERICH et HAUDUROY en 1922.

Leurs observations portèrent sur une douzaine de cas ; ils obtinrent huit succès, dont deux portant sur des typhoïdes graves de l'adulte et deux sur des paratyphoïdes B. très graves de l'enfant. Les quatre échecs, deux chez l'enfant, deux chez l'adulte, concernaient des cas à forme très grave, ataxo-adrénalique.

Puis HAUDUROY et ARSIMOLE, en 1923, observent un cas de typhoïde à allure dysentérique. Ils font ingérer au malade une suspension de bactériophage anti-shiga et anti-typhique, et la guérison s'ensuit au bout de très peu de temps.

A. ALESSANDRINI et R. DORIA relatent en 1924 des résultats heureux dans 50 % des cas, SMITH dans 60 %.

Charles RICHET Fils, AZOUAD et DELARUE, à Paris, publient un cas de typhoïde ataxo-adrénalique où ils ont constaté une amélioration vingt-quatre heures après l'injection de bactériophage.

COURCOUX, PHILIBERT et CORDAY emploient le bactériophage avec des résultats très variables.

HEDERSEE et WOLF n'ont pas de résultats probants.

HAUDUROY essaie d'expliquer ces échecs, parce qu'il a constaté que *in vitro*, la bile exerçait une inhibition sur le bactériophage.

D'autre part, le bacille typhique n'est pas le seul agent de toutes les fièvres typhoïdes et surtout des formes graves. Il y aurait deux formes associées, le typhique visible et le typhique infra-visible. Le bac-

tériophage serait sans action sur l'infra-visible ; en outre, les bacilles gangréneux s'associent assez fréquemment à l'Eberth dans les formes typhoïdes graves.

En 1929, Ch. MISTRAL publie une note relative au rôle du bacille typhique B. et de son bactériophage au cours de la peste porcine.

Comme BRILL et SWJESZ KOWSKI l'ont montré, il existe dans l'intestin des pores, sains ou atteints de peste, un bactériophage doué d'un pouvoir lytique considérable vis-à-vis des bacilles para B. isolés des animaux atteints de cette affection.

Au cours de la grave épizootie de peste porcine, qui a décimé l'élevage de Corse et du Sud-Est de la France, de septembre 1925 à octobre 1925, Ch. MISTRAL a trouvé toujours du paratyphique B., dans les formes aiguës de la peste. Des matières fécales des animaux, il a isolé un bactériophage très actif contre des bacilles paratyphiques, et il l'a employé en thérapeutique avec d'heureux effets. Il cite entre autres ce cas tout à fait probant :

« Une truie pleine de 120 kg est à l'agonie. Elle reçoit 250 cc per os de bactériophage et 250 cc. sous la peau, douze heures après elle est debout et cherche à manger. Elle avorte quatre jours plus tard, mais elle guérit. »

Il conclut que, au cours de la peste porcine, le bacille para B. joue un rôle important et pour lutter contre lui, le bactériophage administré par voie buccale, est très efficace.

Enfin, en 1930, André BERTON, suivant les conseils de MARCUSE (cet auteur pensait qu'on avait des échecs parce que le bactériophage n'était pas mis en contact avec le bacille typhique, aussi pensait-il qu'il

fallait employer la voie intra-veineuse) et après les essais de MAX LEVY, tente une thérapeutique analogue avec un stock bactériophage très actif.

Trois fois dans des cas graves, désespérés même, BERTON obtient après trois injections de 1 à 2 cc. une guérison rapide et complète. « Dans les 20 minutes à 70 minutes après l'injection, il note un choc d'autant plus violent que la dose injectée est plus élevée. Ce choc dure 20 minutes et est suivi d'un assouplissement réparateur. *Puis dans les deux heures qui suivent, la température s'élève, pour faire place à une hypothermie dont la durée est de vingt-quatre heures. La convalescence s'établit rapidement et définitivement, soit immédiatement, soit quelques jours après la dernière injection.* »

Cet auteur signale, en outre, que dans un cas où le para B. était en cause, le séro diagnostic positif au 1/800, l'emploi du stock bactériophage a eu un résultat heureux alors que, in vitro, il n'avait aucune action sur le para B.

Comme on le voit, les résultats ne furent pas très brillants dans l'ensemble et sans aucun doute le choc bien plus que bactériophage, est à l'origine des résultats heureux enregistrés.

Néanmoins, cette méthode doit être poursuivie et avec une expérience approfondie et un emploi plus judicieux de bactériophage, on aura sans doute des guérisons plus nombreuses.

4 . — INFECTIONS A STAPHYLOCOQUES :

*Furoncles, anthrax, panaris,
Hydroadenites, Pyélonéphrites, Sycosis: Abscès
du sein, etc..*

En 1921, BUYNOGHE et MAISIN publient les premiers, des résultats assez heureux dans les furoncles et anthrax.

GRATIA, en 1922, découvre un principe lytique pour le staphylocoque à partir de la lymphe vaccinale. Après l'avoir employé en thérapeutique, il constate une accélération dans le processus de guérison.

« Après une courte réaction locale et parfois même générale, dit-il, on observe un ramollissement et une décongestion rapides, ainsi que la fluidification des masses purulentes qui s'évacuent facilement et peuvent dans certains cas se résorber sans laisser de cicatrices. »

GRATIA et JAUMAIN, ROSTIN, APPELMANS, F. MOURRET, 1924, traitent avec succès des furoncles, des anthrax, des adénites, abcès du rein, phlegmon de la gaine du pouce, acné, sycosis. (GOUGEROT.)

a) Infections urinaires à staphylocoques :

En 1925, DALSACE, in thèse de Paris, relate onze infections urinaires à staphylocoques.

Sur 11 cas, où la lyse in vitro était partielle ou totale, il rapporte 7 succès et 2 échecs.

b) En Oto-Rhinologie :

1926. T.-H. CAMUS, dans sa thèse inaugurale, pu-

blic également 15 cas heureux, 4 cas douteux et 2 échecs.

Il avait traité des furoncles du cou, de la face du conduit auditif externe des furunculoses (6), folliculites narinaires (5), otite moyenne aiguë (1), rhinite muco-purulente à staphylocoques (1 cas, 1 échec), des phlegmons de l'amygdale (2 cas heureusement influencés) et sycosis (3 succès, 4 échecs).

Sur 36 cas d'otite externe-furunculuse, il rapporte 31 succès, 4 douteux et 2 échecs, et il conclut : « La thérapeutique par le bactériophage, donne son maximum de succès dans les affections aiguës à staphylocoques. »

RAIGA, en 1929, publie, dans sa belle monographie, 55 cas de furoncles et anthrax traités dans le service de M. le Professeur GOSSET, 50 cas de panaris, abcès et phlegmons; abcès sous-cutanés, abcès du sein, phlegmons d'origine dentaire (25 cas) et c'est justement au cours de ses essais thérapeutiques que cet auteur a vu croître l'importance du rôle joué par les antiphages, qui viennent, par leur absence ou leur présence dans le sérum du malade traité, dicter la guérison rapide ou retardée.

En conclusion, dit-il, on peut lutter contre la furunculose sous toutes ses formes bénignes ou graves, grâce au bactériophage, sans avoir recours aux incisions chirurgicales longues et mutilantes.

Il faut que l'attaque de l'anthrax soit, en même temps, locale par pansements, s'il est ulcéré, par injections sous-cutanées de 2 cc. faites tous les deux jours jusqu'à concurrence de quatre.

En outre, il faut que le sérum du malade permette l'action du bactériophage par l'absence de tout antiphage.

Par cette méthode, outre la rapidité de la guérison qui est réalisée dans 95 % des cas, les cicatrices, au lieu d'être indurées, retractées, mutilantes, sont petites, souples et deviennent rapidement invisibles. « Ce dernier avantage n'est pas à dédaigner dans les anthrax de la face. »

SAUVE, 1930, confirme ces résultats; en 1931, Paul MOURE traite des furoncles, anthrax, hidrosadénites par les injections du mélange bactériophage anti-virus.

PHLEGMONS DE L'AMYGDALE

En novembre 1929, HALPHEN et DJIROPOULOS réunissent 28 cas de phlegmons amygdaliens traités par un bactériophage polyvalent, et, disent-ils, « la guérison, le plus souvent très rapide, est due à l'absence des antiphages dans le sérum du malade; l'incision des abcès est rendue exceptionnelle, la seringue de Pravaz, munie d'une longue aiguille de 7 cm. et chargée de 2 cc. de bactériophage est la seule arme utilisée ».

Observation d'un confrère : une heure ou deux après la piqûre, la douleur est calmée, que l'on ait affaire à un œdème présuppuratif, ou à une suppuration franche. Dans ce dernier cas, le pus s'évacue spontanément le lendemain, les téguments reprennent leur souplesse, ce qui n'est pas sans intérêt pour l'amygdalectomie ultérieure.

Méthode :

On injecte, quel que soit l'état de maturité du phlegmon, 2 cc. du produit, à un ou 2 cm. du foyer présumé.

Au moment de l'injection, le malade accuse une violente douleur qui peut durer 5 à 10 minutes, mais

au bout de quelques heures le plus souvent, toute douleur a disparu.

Au bout de vingt-quatre heures, on constate la disparition complète du trismus, la suppression de la dysphagie, une chute de température avec sensation de bien-être, une réduction de la tuméfaction vésicale ou amygdalienne, un retour à la normale de la voix.

L'injection peut être répétée à la même dose au bout de vingt-quatre heures et au même endroit. La guérison est alors totale et définitive.

PHLEGMON D'ORIGINE DENTAIRE

RAIGA, en 1929, applique aussi le bactériophage aux phlegmons d'origine dentaire. Il l'injecte localement et sous-cutané à distance pour une action générale.

L'instillation locale est faite, après ponction, en trajet contourné (pour éviter la fistule) du foyer phlegmoneux. Un peu de pus est retiré et remplacé par du bactériophage. Après brassage, une nouvelle extraction de pus et instillation finale de 1 à 3 cc. de bactériophage laissés en place. Les lésions guérissent rapidement et l'extraction de la dent malade peut être faite consécutivement à froid.

5. — APPENDICITES

a) *Appendicite gangrenée:*

Henri BERNARD rapporte une observation intéressante à connaître par ses suites, grâce à l'adjonction au traitement chirurgical d'un traitement par le bactériophage de D'HERELLE.

X... 16 ans, souffre du ventre le 10 janvier 1929.

Le 11 janvier, la température monte à 39° 6. On porte le diagnostic d'appendicite. On l'opère le 11 à 21 h. 30.

« Libération assez difficile de l'appendice; je n'enfouis pas le moignon et me contente d'une ligature au cat-gut. Assèchement simple à la gaze; mise en place d'un drain enroulé dans deux gazes dans la gouttière colopariétale et d'un autre semblable vers le bassin.

L'appendice très long, 10 centimètres, est coudé, et à ce niveau présente une surface verte de sphacèle occupant les trois-quarts de la circonférence de l'appendice.

« Le 12. Je change le pansement sans toucher aux drains...

« Le 12 au soir, je fais prendre par la bouche, à raison d'une cuillerée à café toutes les heures, une ampoule de bacté intestiphage, diluée de 1/4 de verre d'eau alcaline. Température à 38°6.

« Le 13, T° 39°3. Je verse dans les drains une ampoule de bacté pyophage et je fais prendre par la bouche deux ampoules de bacté-intestiphage dans les mêmes conditions que la veille. Le soir, T° 38°7.

« Le 14, T° 38°1. Plus d'odeur, le coton est sec, seules, les gazes sont imbibées. Même traitement que la veille. Un bacté pyhophage local, deux bacté intestiphage per os. Le soir, T° 37°8.

« Les 15, 16, 17, même traitement: matin 37°4, soir 37°8.

Le 19, apparition de pus franc, je verse de l'eau oxygénée dans le trajet des drains pour faciliter la montée du pus par le bouillonnement.

« L'alimentation est reprise le 21; levé le 27, sortie de la clinique le 31.

« Je crois bien qu'une évolution aussi heureuse comme suites opératoires peut être attribuée à l'emploi du bactériophage. Je suis bien résolu à l'employer dans les cas analogues de suppurations abdominales d'origine intestinale et même à l'employer préventivement au moment d'une intervention. »

b) *Appendicite chronique :*

M. SOUBEYRAN relate également une appendicite chronique chez un étudiant en pharmacie atteint d'entérite chronique

Le soir de l'opération, la température est de 38°8, le lendemain elle monte à 39° et arrive le surlendemain à 39°6.

A ce moment, on donne au malade par voie buccale le contenu d'une ampoule de bactériophage et le soir même, la température baisse de 1°; dans les quatre jours qui suivent, on assiste à une chute rapide de la température qui, après le cinquième jour, ne dépasse plus 37°. Le malade a absorbé en tout quatre ampoules de 2 cc. de bactériophage.

Dix jours après, le malade quitte l'hôpital complètement guéri.

L'ascension thermique était due à l'infection intestinale occasionnée par la rétention des matières stercorales qui a cédé au traitement par le bactériophage.

c) *Appendicite aiguë avec abcès appendiculaire :*

De même, une appendicite aiguë avec abcès appendiculaire est traitée, dans ses suites opératoires, très efficacement par le bactériophage.

On introduit une ampoule de 50 cc. de bactériophage dans la plaie et les phénomènes péritonéaux intenses jusqu'alors, s'améliorent très notablement;

le pouls tombe à 100; la T° de 39°6 descend à 38. Nouveau pansement au bactéryophage et administration d'une ampoule per os pendant quinze jours. Une ampoule par jour.

Au bout de quinze jours, alors qu'on cesse tout traitement par le bactériophage, la suppuration abdominale qui a diminué de jour en jour, ne donne presque plus. Cependant au vingtième jour, formation d'un abcès à la cuisse droite, la plaie abdominale continue à suppurer. On reprend le traitement par le bactéryophage en pansement et par voie buccale, et huit jours après la malade sort de la clinique complètement guérie.

6 — *LE BACTERIOPHAGE EN OPHTALMOLOGIE*

(La Consultation 1929)

GRELAUT rapporte quelques observations intéressantes et entr'autres celles-ci:

a) Un homme de 35 ans présente un ulcère de la cornée droite d'un pronostic sérieux: chémosis, modéré, état douloureux préorbitaire, grosse réaction palpébrale, on institue le traitement classique: sulfate neutre d'atropine à 1 %, pommade au collargol à 5 %.

Le troisième jour, pas d'amélioration: paracentèse; le lendemain de l'opération, chémosis considérable, réaction palpébrale impressionnante, douleurs vives; nous entrevoyons la possibilité d'une éviscération à bref délai.

Avant de pratiquer celle-ci, l'idée nous vint d'es-

sayer le bactérhinophage. Nous faisons instiller au malade, toutes les deux heures, une dizaine de gouttes de bactériophage, dans la position couchée, de façon à maintenir le liquide instillé en place dans les culs de sac pendant quelques minutes.

C'est à partir de cette nouvelle orientation que le malade a commencé à s'améliorer très rapidement objectivement et subjectivement.

Son impression, comme la nôtre, d'ailleurs, est que nous venons de trouver là le moyen qui agit après échec des moyens classiques.

b) Cet auteur signale aussi le cas d'une malade atteinte d'une kératite non ulcéreuse de l'œil droit myope (l'œil gauche avait été perdu au cours de l'évolution d'une iritis avec kératite intestitielle non syphilitique) compliquée d'une ostéite fongueuse du conduit lacrymal.

On trépane, on curette, l'état de la cornée ne s'améliore pas.

GRELAUT, à ce moment, applique le traitement par instillations de bactériophage, répétées fréquemment dans la journée, et c'est par cet usage que les phénomènes inflammatoires rétrocedent et que tout aboutit assez rapidement à un dépôt résiduel opaque, mais qui laisse des possibilités d'iridectomie.

c) Le troisième malade présente une kératite intestitielle, qui éclate au cours d'une poussée d'eczéma aigu de la face.

Instillation, cinq à six fois par jour de bactériophage, et c'est grâce encore indiscutablement à cet agent que la cornée s'est éclaircie dans sa totalité, sauf un léger néphélion central qui laisse cependant 3/10 d'acuité à cet œil.

7. — *LE BACTERIOPHAGE* *ET LES MALADIES PESTILENTIELLES*

A. — CHOLÉRA

Depuis sa découverte par KOCH en 1882, le vibron cholérique a été l'objet d'innombrables travaux. « Les vibrions cholériques « vrais » pour les classiques sont représentés comme ne provoquant pas l'Hémolyse des hématies, alors que sur plusieurs centaines de souches étudiées dès leur isolement, je n'en ai pas trouvé une seule qui ne fût fortement hémolytique pour les globules rouges de l'homme, les seuls intéressante en l'espèce. » D'HERELLE.

D'HERELLE résume un travail réalisé au cours de 1927 à la demande du Gouvernement de l'Inde, avec la collaboration du Major Médecin MALONE et du Docteur LAHIRI, du service médical de l'Inde.

Les patients étaient traités au Campbell Hospital de Calcutta, région où le choléra est endémique et au Punjab.

Vingt-trois patients ont été étudiés à Calcutta, dix au Punjab.

Douze ont succombé parmi les vingt-trois.

Six sont morts en moins de vingt-quatre heures après les premiers symptômes; dans aucun des échantillons provenant de ces malades, nous n'avons isolé de bactériophages virulents pour les vibrions isolés des selles du malade lui-même, ni d'ailleurs pour d'autres vibrions.

Deux patients sont morts entre vingt-quatre et quarante-huit heures après le début des signes. Pas de bactériophages virulents pour les vibrions isolés

des selles du malade lui-même, ni d'ailleurs pour d'autres vibrions.

Deux patients sont morts entre vingt-quatre et quarante-huit heures après le début des signes. Pas de bactériophages actifs dans leurs selles.

Quatre patients enfin ont succombé entre quarante-huit heures et quatre-vingt-seize heures après le début : chez ceux-ci un bactériophage de faible virulence existait au début, mais cette faible activité a diminué, puis disparu. Les échantillons prélevés de 10 à 15 heures avant la mort ne renfermaient plus de bactériophages, possédant la moindre activité vis-à-vis du vibron.

Chez les 21 malades qui ont survécu, le comportement du bactériophage intestinal a été bien différent.

Chez cinq, un bactériophage puissant existait dans les déjections dès le premier examen, huit à douze heures après les premiers symptômes.

Les malades sont entrés en convalescence après quarante-huit heures. Ces cas étaient considérés comme très graves au début.

Chez 7, 8, 9, 10, 11, 12, les vibrions sont en abondance, mais on trouve aussi un bactériophage très puissant.

Chez les seize autres patients qui ont guéri, l'accroissement de virulence du bactériophage a été moindre que dans les cas précédents, mais, sans exception, chez tous elle a atteint une grande puissance entre vingt-quatre et soixante-douze heures après le début des symptômes.

Chez tous, la marche de la maladie a été en rapport avec l'activité du bactériophage.

« Ces observations ne laissent aucun doute sur le

fait que, dans le choléra, le dénouement, mort ou guérison, est intimement lié au comportement du bactériophage intestinal et que la destruction des vibrions dans l'intestin des malades qui guérissent est entièrement provoquée par ce bactériophage. »

Méthode d'administration du bacté anticholérique :

Une ampoule de 2 cc. de bactériophage exalté diluée dans 10 à 15 cc. d'eau froide ordinaire était ingérée en présence du Docteur MALONE. Le contenu de deux autres ampoules, soit 4 cmc. était alors dilué dans 10 à 15 cc. d'eau froide ordinaire et laissé à la famille avec instruction de faire ingérer le tout par cuillerées à café dans les trois heures suivantes. Ces médecins prennent comme témoins les cas survenus dans les mêmes villages et pour lesquels le traitement par le bactériophage n'a pas été accepté. Les cas traités étaient tous graves.

Dans ces conditions, sur 240 témoins, 143 sont morts, mortalité 60 %, taux ordinaire. Parmi les 70 cas traités par le bactériophage, ils enregistrent seulement six morts, mortalité réduite à 8, 1/2 % (au Punjab).

B. — PESTE BUBONIQUE.

En 1920, après une épidémie de peste en Indo-Chine (11 cas mortels), D'HERELLE isole des crottes de rats recueillis à Bac-Lieu, une souche très virulente de bactériophage pour le bacille de la peste. Il en remet quelques échantillons au Docteur GALINIER, médecin de colonisation à Phantiet, et ce dernier injecte 1 cc., par voie sous-cutanée, à des malades atteints de peste bubonique. Après quelques résultats encourageants, ce médecin dût cesser ces injections, car on lui avait ordonné d'injecter, conjointement au bactériophage, du sérum antipesteux.

Peu de temps après — 1925 — D'HERELLE traite quatre malades à l'Hôpital du Lazaret quarantenaire à Alexandrie. Dans chacun de ces cas, il pratique l'injection de bactériophage dans le bubon même, soit 1 cc. de la suspension.

L'injection n'est pas douloureuse, et il constate que les phénomènes généraux s'amendent rapidement, la température tombe, l'anorexie disparaît, le malade recouvre ses forces ; les signes locaux diminuent d'intensité. Le bubon est peu douloureux, l'adénopathie rétrocede et la guérison survient en quelques jours.

Puis D'HERELLE retire de ces bubons une sérosité sanguinolente, qui, mise en présence d'une émulsion de bacilles pesteux la lysait totalement.

En 1929, L. COUVY et POROFF, lors de l'épidémie de Dakar, traitent 145 malades atteints de peste. 126 buboniques, 9 septicémiques, 10 pulmonaires primitives.

Ils isolent des selles de malades guéris, un bactériophage très virulent *in vitro* pour le bacille de Yersin, et ils l'emploient par trois voies ; ils pratiquent, en effet, l'injection *in situ*, dans le bubon, dans le tissu cellulaire sous-cutané et dans les veines.

« Cette méthode a été réservée aux cas d'une extrême gravité, soit chez des moribonds, après échec d'un traitement par le sérum, soit d'emblée seul, ou associé au sérum chez des malades dont l'état paraissait désespéré. Les résultats ont paru encourageants.

« Dans certains cas, la rapidité et la netteté de l'action du bactériophage ont été impressionnantes. »

Ces auteurs traitent 21 malades, tous choisis par-

mi les plus graves « malades profondément infectés, délirants; le pronostic en semblait fatal à brève échéance ».

Sur ces 21 malades, 15 guérisons furent enregistrées, soit une proportion de guérison plus élevée chez des malades de gravité moyenne, traités par le sérum. Parmi ces cas heureux, deux septicémiques et 1 pulmonaire primitif sont à remarquer.

L'action spécifique du bactériophage se manifeste, par une chute rapide de la température, souvent la défervescence est brutale, de plusieurs degrés. Dans le cas où la défervescence ne doit pas être définitive (ou même si la terminaison doit être fatale), il est rare que l'inoculation du bactériophage ne soit pas suivie d'une rémission très sensible, sinon très durable de la température.

Deux fois, seulement, la chute de la température a été précédée d'une légère ascension thermique, avec phénomène de choc, à la suite d'injections intraveineuses, d'un bactériophage cultivé en eau peptonée.

L'état général s'améliore rapidement, l'action antitoxique est des plus nettes; le délire et les hallucinations font vite place au calme; la périadénite disparaît; les bubons se ramollissent et guérissent en quelques jours; on ne voit plus de ces suppurations interminables, si fréquentes avec les autres traitements; pas de sphacèle.

Il semble que les meilleurs résultats thérapeutiques aient été obtenus par inoculation dans le bubon et dans la zone de périadénite, accompagnée d'une injection sous-cutanée.

La voie intra-veineuse n'a pas paru, sauf peut-être, dans peste septicémique, avoir un avantage

marqué sur l'inoculation sous-cutanée, et même dans plusieurs cas où l'injection dans la veine n'avait amené que des rémissions passagères, la défervescence a été obtenue après une injection sous-cutanée (2 observations).

Pour conclure, L. COUVY, en 1930, dit : « A côté des résultats thérapeutiques vraiment encourageants, surtout si l'on veut bien considérer que les malades ainsi traités étaient des malades particulièrement infectés, souvent des moribonds, nous avons évidemment enregistré des insuccès.

« De l'examen d'ensemble des résultats, nous sommes amenés à conclure que les guérisons sont obtenues par l'emploi de principes lytiques très actifs dès l'origine, lyse en 30', en eau physiologique, et n'ayant subi qu'un minimum de passages *in vitro*. »

R. PONS, A. DAKAR, en 1932, à l'encontre de COUVY, n'observe pas, *in vivo*, de bactériophago-résistance pouvant faire penser à une valence dans l'action des différentes souches de phages utilisées. Car toutes les souches de bacilles de Yersin ont été lysées par un même principe lytique et chez tous les malades, il a observé, *in vivo*, une lyse manifeste par le même bactériophage.

Nous venons de voir que D'HERELLE a isolé le bactériophage pour le bacille Pestis des crottes de rats, de bubons; COUVY, POPOFF et PONS l'ont mis en évidence dans les déjections des malades en voie de guérison, et MARCEL ADIRER l'a découvert dans le sang d'une convalescente de peste guérie sans traitement. Le sang recueilli,ensemencé en bouillon, a fourni, en effet, au bout de huit jours, une culture de bacilles pesteux. Mais ces bacilles disparurent en quelques heures. Dans le liquide, on nota la présence d'un principe lytique.

En résumé, nous dirons que les résultats thérapeutiques se sont montrés suffisamment probants et dans cette maladie, comme dans toutes les autres, pour qu'il convienne d'avoir à sa disposition un bactériophage très virulent ou plusieurs particulièrement actifs, afin de faire une injection polyvalente.

C'est ce que nous voudrions avoir ici, à Alger, où la peste sévit à l'état endémique comme dans tous les grands ports.

BACTERIOPHAGE
ET SES VOIES D'INTRODUCTION
DANS L'ORGANISME HUMAIN

Nous ne nous arrêterons pas à décrire tous les modes d'introduction du bactériophage dans l'organisme humain, et nous nous attacherons particulièrement à préconiser la voie veineuse au cours de certaines infections et surtout pour combattre les septicémies.

Cette voie n'a pas été adoptée par tous les auteurs et, en particulier HAUDUROY lui est nettement hostile :

HAUDUROY, en effet, prononce en 1931 un violent réquisitoire contre la voie intra-veineuse, et il condamne cette méthode : « Ne jamais faire d'injections intra-veineuses de bactériophage. C'est, dit-il, une technique que je juge déplorable à tous les points de vue. Elle est inutile d'abord, car rien dans l'expérience clinique ne la justifie. Elle est illogique, car elle provoque toujours, et fatalement, des chocs

considérables. Elle va à l'encontre de tout ce que la médication par le bactériophage a d'élégant.

Réquisitoire vraiment trop sévère et que penserait cet auteur de la voie intra-rachidienne employée par RIBADEAU-DUMAS ?

Quoi qu'il en soit, l'injection intraveineuse a été pratiquée très fréquemment chez les animaux d'expérience.

En thérapeutique humaine, les premiers essais ont été tentés par GRATIA en 1922.

Puis, en France, GOUVERNEUR et DAVIOUD en 1929, employèrent les premiers cette technique: voici d'ailleurs leur première observation :

Septico-pyohémie à staphylocoques.

Mme L..., 45 ans, est blessée au talon droit par sa chaussure le 14 juillet 1929. Quelques jours après, on doit inciser à ce niveau un abcès; dix jours après, apparition d'un abcès au sein. Depuis, la fièvre persiste malgré l'incision. Au début d'août, la malade rentre à l'hôpital pour violentes douleurs lombaires Dr. Etat infectieux très marqué, aucun signe probant de phlegmon périnéphrétique; ensemencement des urines négatif. On institue un traitement vaccinothérapique (vaccin antistaphylo) qui ne donne aucun résultat.

Le 10 août, apparition d'un phlegmon profond à la fesse G.; le 12, une hémoculture est positive à staphylocoques; le 14, incision de l'abcès de la fesse G: staphylocoques dans le pus.

Les localisations pyohémiques se multiplient; elles apparaissent au niveau du bras G., de l'épigastre; de la fesse Dr.; du sein Dr.; la température reprend.

On donne alors du bactériophage par voie buccale, locale et en pansement: aucune amélioration.

Devant la continuation évidente des phénomènes infectieux, on fait une injection intraveineuse de 50 cc. d'auto-bactériophage dilué dans 350 cc. de sérum physiologique. Une heure après l'injection, poussée très lentement, il se

produit une réaction assez violente qui dure trois heures. Mais le lendemain, la malade accuse une sensation de bien-être, les abcès qui étaient en voie de formation disparaissent petit à petit, et la température qui était tombée à la normale, s'y maintient.

On continue le bactériophage en pansement pendant quelques jours encore, et quinze jours après l'unique injection intra-veineuse, la malade quitte l'hôpital complètement guérie.

Cette relation se passe de tout commentaire et s'il existe quelques sceptiques quant à l'efficacité du bactériophage, nous leur demanderons de trouver une médication plus énergique.

Cette voie a été également utilisée avec succès dans le service du Professeur GOSSET par A. RAIGA, dans une pyohémie à staphylocoque (1929).

Il s'agissait d'un homme de 26 ans, qui avait un grave phlegmon diffusé au bras gauche et à la moitié supérieure de l'avant-bras.

Par les multiples fistules qu'il présentait, des instillations de bactériophages ont été faites sans succès. De larges débridements n'amenèrent pas non plus la chute de la température qui continua à osciller autour de 40°; de même, l'irrigation continue au Dakin ne provoqua aucune amélioration.

Entre temps, apparurent successivement une funiculite gauche avec participation épididymotesticulaire, une localisation douloureuse au niveau du coude droit avec empatement, une périphlébite de la saphène gauche, avec formation de trois abcès, l'un au triangle de Scarpa, un autre en regard du canal de Hunter, le troisième au mollet.

Le staphylocoque trouvé dans le phlegmon était phago-résistant; le germe extrait de l'abcès de la cuisse par ponction était, au contraire, lysable au

premier passage par le stock-staphy-phage; d'ailleurs, l'instillation de ce bactériophage dans l'abcès avait provoqué une chute temporaire de la température. L'Hémoculture enfin était négative.

Une injection intra-veineuse de 5 cc. de stock-staphy-phage dilué dans 350 cc. de sérum physiologique a été faite très lentement (trois-quarts d'heure).

Aussitôt après, se produisit un grand frisson, avec élévation de la température à 40°3. Le soir, la température était à 37°3. Dès le lendemain, la rougeur le long de la saphène disparaissait et les abcès se résorbèrent en trois jours. La courbe thermique très nettement modifiée dans son allure générale, baissa progressivement : l'apyrexie était obtenue le neuvième jour après l'injection intra-veineuse.

Ce délai est expliqué par la dualité des germes en cause au point de vue de leur résistance vis-à-vis du bactériophage: la pyohémie guérie, la suppuration au niveau du phlegmon continua encore quelques jours. Actuellement, la cicatrisation est en bonne voie.

Le bactériophage utilisé a été préparé par le Professeur F. D'HERELLE.

(Staphy-phage stock en suspension dans du sérum physiologique.)

Ces deux observations préfaceront le travail entrepris dans le service de notre Maître, M. LAFFONT, Professeur de Clinique obstétricale.

GRATIA avait obtenu régulièrement de fortes réactions à la suite de ces injections intra-veineuses.

D'autres auteurs n'en signalent pas, et nous venons apporter une contribution modeste à l'étude de cette méthode :

Chez presque tous nos malades, pour ne pas di-

re tous, nous avons adopté cette voie et sans danger, voire même sans quelque léger malaise.

Par cette technique, la diffusion du bactériophage dans l'organisme est extrêmement rapide : au bout d'une heure, SURUKI a retrouvé du bactériophage dans tous les organes. Mais si le bactériophage ne rencontre pas son milieu, la bactérie sensible, l'élimination est également très rapide; au bout de trois heures, SURUKI ne le trouvait plus que dans le foie et la rate; au bout de vingt-quatre heures, l'élimination était complète.

Les auteurs qui ont, les premiers, utilisé cette méthode, diluaient le bactériophage dans du sérum physiologique; la dilution était pour un auto-bactériophage de 50 cc. de culture de bactériophage sur milieu peptoné (c'est le meilleur milieu de culture pour éviter les albumines étrangères) pour 350 cc de sérum physiologique; et pour un stock-bactériophage, la dose ne devait être que de 5 cc. pour 350 cc. de sérum.

Enfin, il fallait pousser lentement le liquide dans la veine (une heure et plus), afin d'éviter un choc très violent.

Nous n'avons pas pris toutes ces précautions, et nous avons injecté d'abord un centimètre cube, puis les injections suivantes étaient de deux centicubes, sans jamais diluer le bactériophage ou le streptophage dans du sérum physiologique.

Tous nos essais ont été faits avec du bactériophage livré par le laboratoire du Bactériophage, sous la direction du Professeur D'HERELLE et le streptophage utilisé au cours de deux septicémies à streptocoques avait été préparé spécialement par ce même laboratoire dans un milieu dépourvu de peptone.

Nous nous sommes servis chaque fois d'une seringue de 5 cc. dans laquelle nous avons aspiré la dose de bactéryophage convenable; puis, après avoir ponctionné la veine, on laissait le sang emplir la seringue, et on poussait lentement, très lentement le piston — 5' au plus.

Malgré cette technique, il ne nous ait jamais arrivé d'accidents sérieux. Tout au plus, avons-nous parfois noté, une heure après l'injection, un frisson de moyenne intensité dont la durée ne dépassait jamais une demi-heure.

Chaque fois que ce phénomène de choc est apparu, nous l'avons noté au cours des observations que nous allons présenter maintenant.

PRESENTATION DES OBSERVATIONS

Nous avons divisé les observations recueillies en deux groupes:

I. — SEPTICÉMIES: à *staphylocoques*.
à *streptocoques*.

II. — INFECTIONS PUERPÉRALES où la preuve de la septicémie n'a pu être faite par le laboratoire.

Parmi ces infections, nous distinguons les affections du post-partum et du post-abortum.

— Ces affections elles-mêmes sont subdivisées en graves, moyennes et légères.

— Ces observations, nous tenons à le faire remarquer sont des faits que nous apportons pour les verser aux débats.

I. — SEPTICEMIES A STAPHYLOCOQUES, A STREPTOCOQUES

I. — SEPTICEMIE A STAPHYLOCOQUES. OSTEOMYELITÉ. — INJECTIONS INTRA-VEINEUSES DE BACTERIOPHAGE.

(Observation due à l'obligeance
de M. LE PROFESSEUR LOMBARD)
(4 Juin 1931)

Ces admirables recherches de D'HERELLE ouvrent certainement une voie nouvelle dans la thérapeutique des infections.

Pour apprécier exactement la valeur du bactériophage dans le domaine chirurgical, il faut maintenant apporter des faits et des les apporter sans les choisir.

En voici un récent, dont la relation nous paraît présenter quelque intérêt.

Le 6 mai 1930, un garçon de 14 ans, jusque-là bien portant est pris brusquement le matin, à l'école, d'un violent malaise, de maux de tête, de frissons répétés et de fièvre. Il rentre chez lui et se met au lit: la fièvre ne cesse point, entrecoupée; le soir de nouveaux frissons, la nuit est mauvaise; le 8, 9, 10 mai, l'état reste le même: la température se maintient au-dessus de 39°, malgré les antithermiques.

Dans la nuit du 10 au 11, une épistaxis se produit, et des douleurs apparaissent dans la jambe et le coude gauches, elles deviennent rapidement très vives, continues avec des paroxysmes qui arrachent des cris à l'enfant.

Le 12 mai, six jours après le début des accidents, quarante-huit heures après l'éclosion des douleurs, on l'amène dans notre service: prostré, dolent, tourmenté par une soif intense, pommettes rouges, lèvres sèches, langue presque rôtie, narines pulvérulentes, température à 40°, pouls à 144.

La jambe gauche dans sa moitié supérieure est le siège d'une tuméfaction fusiforme, qui correspond manifestement à une lésion du tibia, peau rouge, tendue, chaude, tissu cellulaire œdémateux, élastique, fluctuation profonde, discrète; impotence fonctionnelle absolue.

A droite, le genou, très douloureux, est distendu par un épanchement d'apparition récente et déjà abondant. Le coude, l'épaule gauche, sont le siège de douleurs spontanées assez vives, mais sans modifications apparentes des tissus.

L'intervention pratiquée séance tenante, sous-anesthésie au kélène, découvre à gauche une grosse collection sous-périostée: le tibia est dénudé dans toute l'étendue de son 1/3 supérieur. Mais sa corticale absolument intacte, non perforée, bien vascularisée au contraire, est respectée. On draine largement.

Le genou droit est vidé d'un épanchement séro-purulent.

Le traitement médical classique suit l'acte opératoire.

Injection surabondante de sérum, toni-cardiaque et injection intra-veineuse de septicémine.

Aucune sédation n'a suivi l'intervention: la température reste haute: 40°6; le pouls a même augmenté de fréquence (160) et il y a une dyspnée intense, sine materia, 700 gr. d'urine en vingt-quatre heures. La langue est complète-

ment rôtie, nouvelle injection intra-veineuse de septicémine, après hémoculture.

Le 14 mai : l'état reste inchangé; la température aussi haute.

L'Hémoculture fourmille de staphylococques dorés : on fait à *midi* une *injection intra-veineuse de stock-bactériophage* (3 cc.).

La nuit est mauvaise, agitée, avec du délire, des sueurs profuses.

Le 15, la situation paraît transformée: pour la première fois, depuis neuf jours, la température est à 37°8. Le visage est nettement meilleur, le poulx mieux frappé. Les urines claires dépassent 1 litre.

Dans la soirée, la fièvre repart: 39°8.

Le 16 au matin: 39°7. *Seconde injection I.V.* de 3 cc. bactériophage à 11 heures du matin.

Dans les heures qui suivent, l'injection, on ne note aucune espèce de réaction, aucun signe de choc, aucune modification du rythme cardiaque ou respiratoire.

La température s'abaisse dans la soirée à 38°7. Les urines sont abondantes, mais l'état général reste inquiétant. L'enfant est emmené par sa famille et demeure vingt-quatre heures, sans aucun soin.

On le ramène le 17, à 20 heures. La température est à 40°8.

Le 18, l'hyperthermie persiste, l'état général est de plus en plus grave; une escarre sacrée apparaît, il ya une nouvelle localisation au niveau de la cuisse droite douloureuse et tuméfiée.

Nouvelle et troisième injection de 4 cc. de stock-bactériophage.

A ce moment, la température est à 39°9, le poulx oscille entre 130 et 140 pulsations, le rythme respiratoire entre 53 et 60.

L'injection n'amène aucune modification immédiate, mais dans l'après-midi, la température est descendue à 38°8, la respiration à 47, le poulx à 120. L'émission d'urine est plus copieuse.

L'enfant cependant reste prostré, somnolent.

La situation s'aggrave progressivement les jours suivants, la température reste haute. L'enfant entre dans un état comateux et succombe chez lui le 22.

N. B. — Il s'est agi ici d'une de ces infections massives au cours desquelles l'organisme ne réussit point à bloquer dans les territoires osseux et articulaires les germes circulants. Le sang est devenu un milieu de culture et il le demeure. La septicémie domine la scène; elle précède, elle accompagne et elle suit l'ostéomyélite qui passe en second plan; l'expérience nous a appris que dans ces cas la trépanation systématique du bulbe ne permet de découvrir qu'une moëlle vascularisée sans trace de pus, et certains opérateurs, Pierre DELBET entre autres, ont pu se demander si elle n'aggravait pas la marche de l'infection.

Dès l'arrivée du malade à l'hôpital, la situation apparaissait désespérée: nous n'hésitions pas à porter un pronostic fatal. Le traitement par le bactériophage a été commencé dans des conditions particulièrement défavorables, il a été tardif et précédé de deux injections de septicémine qui ont pu contrarier son action. Cependant, l'effet de la première injection a été remarquable, la chute de la température s'est accompagnée d'une impressionnante modification de l'état général, telle que nous avons un instant repris espoir: abaissement thermique, ralentissement du pouls plus vigoureusement frappé, diurèse abondante, détente des traits du visage, sensation de mieux être de l'enfant, témoignant d'une réaction favorable; elle a été malheureusement éphémère, et ne s'est plus renouvelée que péniblement et partiellement aux injections suivantes.

Cette observation n'autorise donc aucune conclusion: elle n'a qu'un intérêt documentaire: nous la versions aux débats.

II — SEPTICEMIE A STRAPHYLOCOQUES. —
AMELIORATION. — MORT TROIS ANS APRES

(Observation due à l'obligeance
de M. le PROFESSEUR LOMBARD)

F. L., âgé de 11 ans, ressent le 22 août 1930, alors qu'il joue, une douleur dans la jambe droite. Cette douleur devient de plus en plus intense, rend la marche impossible et oblige le malade à s'aliter. En même temps, apparaissent de la fièvre et des frissons.

Puis deux tuméfactions se font jour, l'une à la jambe et l'autre au pied du membre inférieur droit.

Le 26 août, le petit malade entre à l'hôpital dans un état alarmant. Il est pâle, asthénisé et répond à peine aux questions posées.

La température à 40° présente depuis quelques jours de grandes oscillations, le pouls bat aux environs de 130.

On constate au niveau du membre inférieur droit, une tuméfaction rouge, tendue, chaude, douloureuse, siégeant sur la face externe de la jambe, au tiers inférieur du péroné. De plus, l'impotence du membre est complète.

Le jour même, on pratique une hémoculture. Elle se montre positive pour le staphylocoque doré.

Une ponction faite dans la zone la plus tendue et la plus fluctuante ramène quelques gouttes de pus.

Le lendemain (27), on intervient au niveau du tiers inférieur du péroné, mais on ne découvre aucune collection, l'os semble sain.

Le 29 août: la fièvre présente toujours de grandes oscillations (37°5-39°6). On fait un abcès de fixation à l'essence de térébenthine au flanc gauche et on injecte 1 cc d'urotropine par voie intraveineuse. On répète cette injection chaque jour.

Au niveau du cou de pied, une deuxième localisation se constitue: arthrite tibio-tarsienne.

On incise, on évacue le pus et on laisse un drain pendant vingt-quatre heures sous un pont cutané.

Le 13 septembre : on cesse l'urotropine.

La température ne tombe pas, on pratique alors une injection intra-veineuse de *Bactésthaphyphage* dilué au 1/100 dans du sérum physiologique.

Une légère réaction se manifeste dans les quelques minutes qui suivent.

La fièvre disparaît presque le lendemain et la température se maintient aux environs de la normale.

L'Hémoculture est négative par la suite.

La radiographie montre une lésion ostéomyélique au niveau de l'épiphyse tibiale inférieure gauche.

Arthrotomie sans astragalectomie.

Dès lors, l'état général semble reprendre et on évacue le petit malade à Douéra le 28 octobre.

Décembre 1930: Le séjour lui est favorable. Il revient, en effet, considérablement amélioré avec un bon état de santé.

Mais il a fait au cours de son séjour une collection dans sa hanche droite qui a évolué à froid, à bas bruit et a fini par produire une subluxation en haut de la tête fémorale.

La température est entre 37° et 38°.

Le 2 décembre: extension horizontale de la jambe droite, dès ce jour la fièvre repart lentement (38°8-39°2).

Le 8 décembre : arthrotomie de la hanche.

Réintégration du fémur dans la cavité cotyloïde. Appareil plâtré. Douéra.

1931 : 16 janvier: Réfection du plâtre et évacuation du malade à Douéra.

Le 13 décembre : radio: tête fémorale revenue en bonne position.

1932 : 14 mars : persistance d'une fistule au niveau de l'incision pour athrotomie de la hanche.

6 décembre : mise d'un appareil de marche de Delbet. Nouveau départ pour Douéra.

1933: le petit garçon revient de Douéra le 5 avril. Il présente un volumineux abcès de la fesse droite.

Le 28 avril: ouverture de cette collection suppurée, et

la température qui était assez élevée tombe lentement à la normale.

Le 4 mai : la fièvre repart (38°3-39) et, chaque soir, un clocher thermique se montre.

Diarrhée opiniâtre, œdème pérिमalléolaire qui s'étend progressivement.

Le 13 mai : anasarque généralisée. Le petit malade est ramené dans sa famille où il meurt deux jours après. (Dégénérescence amyloïde de tous ses organes.)

Albumine totale: 44 gr.

Globuline : 29 gr. 0/00.

Sérine : 15 gr.

Sérine

————— = 0,52.

Globuline

—————

III. — SEPTICEMIE A STAPHYLOCOQUES — BACTERIOPHAGE — TRES GRANDE AMELIORATION

—————

(Observation due à l'obligeance

DE M. LE PROFESSEUR DUBOUCHER

Femme de 38 ans, présente un anthrax de la lèvre supérieure et une cellulite, s'étendant sur la moitié de la joue gauche et la totalité de la joue droite.

Pas d'extension vers l'angle interne de l'œil.

La fièvre est élevée (39°2 le soir) et s'accompagne de frissons. En somme, signes cliniques d'infection staphylococcique très grave (cellulite de la face) avec peut-être septicémie.

D'après ma pratique personnelle, état vraiment désespéré.

On pratique alors quatre injections intra-veineuses de Bactériophage antistaphylococcique (Probios, ampoules claires seulement) dilué dans 250 cc. de sérum physiologique. Un frisson intense a suivi chaque fois ces injections; nécessité de soutenir le cœur et d'instituer une médication antichoc (adrénaline, éphédrine),

Amélioration locale inespérée, diminution des phénomènes de cellulite dès le deuxième jour.

Apparaît ensuite une métastase à staphylocoque dans le genou gauche: présence de staphylocoque doré dans le liquide retiré séreux et trouble.

Ponction évacuatrice; bactériophage in situ et guérison de l'arthrite sans ouverture.

Une deuxième métastase se montre au niveau de l'articulation sterno-claviculaire droite qui doit être ouverte et réséquée (contenu purulent habituel).

Troisième métastase : ostéopériostite du cubitus droit : guérison sans incision et exostose véritable.

Quatrième métastase : abcès du creux poplité gauche;

Ostéopériostite qui se fistulise et dure très longtemps (plus de quinze mois).

Cinquième métastase sous-cutanée suivie de plusieurs autres.

En somme, pyohémie qui se termine en queue de poisson.

IV. — *THROMBO-PHLEBITE DU SINUS CAVERNEUX.* —

MORT.

(Observation due à l'obligeance
de M. LE PROFESSEUR DUBOUCHER)

Garçon de 14 ans, présente un furoncle de l'aile du nez gauche, avec cellulite orbitaire et thrombo-phlébite unilatérale du sinus caverneux. La température est modérée: 38°8, mais l'état général est très touché.

On fait deux injections intra-veineuses de bactériophage antistaphylococcique (ampoules claires de Probios seulement) dilué dans 250 cc. de sérum physiologique. Le choc a été beaucoup moins intense.

Immédiatement la température tombe à la normale et l'état général reprend.

Au huitième jour de la convalescence, ce garçon meurt

subitement à la suite d'une embolie pulmonaire, semble-t-il.

N. B. — Ici encore, on retiendra le fait qui semble lier la chute de la température, la reprise de l'état général et les injections intraveineuses de bactériophage antistaphylococcique.

V. — *ORGELET. — THROMBO-PHLEBITE*
DU SINUS CAVERNEUX — MORT EN 50 HEURES

(Observation due à l'obligeance
de M. LE PROFESSEUR DUBOUCHER)

Belle jeune fille de 13 ans, en paraissant 16, va au bal.
Le lendemain, à 10 heures, apparition d'un orgelet, suivi très rapidement d'un œdème énorme des paupières.

A 13 heures, le surlendemain, immobilisation du globe oculaire, chémosis, puis protusion de l'œil.

Signes de cellulite orbitaire puis de phlébite du sinus caverneux.

La phlébite s'étend également du côté opposé et on peut suivre d'heure en heure les progrès de l'œdème.

La température est très élevée et atteint 40°-40°5.

La malade présente des frissons et offre en somme tous les signes de septicémie.

Deux injections intra-veineuses de Bactériophage antistaphylococcique (Probiös, ampoules claires), dilué dans 250 cc. de sérum physiologique, sont pratiquées et n'amènent aucune réaction, et malheureusement aucune amélioration dans l'évolution du processus infectieux.

La mort se produit à la cinquantième heure.

VI. — CELLULITE DE LA FACE — MORT EN 48 HEURES

(Observation due à l'obligeance
de M. LE PROFESSEUR DUBOUCHER)

Homme vigoureux de 32 ans, présente un petit furoncle de l'aile du nez.

La température s'élève, arrive à 40°2. Cellulite de la face en tache d'huile, s'étend très rapidement et gagne de proche en proche toute la face.

Les phénomènes généraux sont portés à leur maximum et les signes de septicémie sont au complet.

Fièvre élevée, frissons. Etat très inquiétant qui fait porter un pronostic désespéré.

Une ampoule de bacté-staphyphage étendue de sérum physiologique est poussée dans la veine.

Pas de réaction. Pas d'amélioration.

On fait alors une transfusion avec le sang de la malade de l'observation III. Echec complet.

La mort emporte le malade en moins de quarante heures.

VII. — SEPTICEMIE A STAPHYLOCOQUES — BACTERIOPHAGE — AMELIORATION PUIS MORT

(Observation due à l'obligeance
de MM. les DOCTEURS LAGROT et BONOMO)

Homme de 53 ans, atteint vers le 15 août 1931, d'un petit anthrax de la région sacro-coccygienne droite avec décollement sous-cutané. Très peu de lymphangite autour.

En somme, anthrax sans gravité. On institue un traitement par du bactériophage antistaphylococcique (in situ) et du propidon.

On note une amélioration progressive de l'anthrax.

Au bout d'une semaine, la température s'élève et atteint chaque soir 38-39°. Une tuméfaction douloureuse ap-

paraît alors à la face externe de la cinquième côte gauche.

Cette tuméfaction augmente de volume et devient rouge.

Toutefois, une ponction pratiquée reste négative.

D'ailleurs, au bout de quelques jours, cette tuméfaction cède spontanément.

Nous pensons cependant à une relation entre les deux phénomènes, anthrax et tuméfaction de la côte, et nous portons le diagnostic de septicémie à staphylocoques.

L'Hémoculture faite au cours de la deuxième semaine de maladie (25 août) est positive pour le staphylocoque doré.

Dès lors, la fièvre reste en plateau. Température 39°-40°, avec, de temps en temps, de grands frissons.

L'état général est encore bon. Toutefois, on note l'apparition d'un subictère.

Nous voyons le malade en consultation avec M. le Docteur DUBOUCHER, et nous décidons de faire du bactériophage en injection intra-veineuse.

On injecte, le 27 août, sept centimètres cubes de Probios (ampoule claire de bactériophage seulement) dilués dans 500 cc. de sérum physiologique. On pousse lentement le liquide dans la veine pendant 45 minutes environ.

Dès la fin de l'injection, le malade présente un frisson très intense, sensation de froid et cyanose.

Huile camphrée et adrénaline soutiennent le cœur et le choc apparu cède bientôt.

Dès le lendemain, la température descend près de la normale.

Une deuxième hémoculture pratiquée trois jours après reste négative.

Mais la fièvre ne tarde pas à remonter et une nouvelle localisation se montre sur le radius droit. On l'incise le 31 août. On retire une petite quantité de pus à staphylocoque.

Puis, dès ce moment, la température demeure élevée aux environs de 40°. L'état général du malade s'altère.

Une nouvelle injection intra-veineuse de bactériophage est suivie d'un choc moins violent. Elle n'amène aucune modification des phénomènes cliniques.

Un foyer pulmonaire apparaît ensuite à la partie moyen-

ne du poumon gauche. Des signes de suppurations pulmonaires se manifestent, en effet : expectoration purulente, abondante, non fétide.

Dans le pus, on n'a pas de peine à déceler du staphylocoque doré.

Le malade meurt de sa septicopyohémie le 5 septembre.

N. B. — Dans cette observation, on note deux faits :

La fièvre cède dès la première injection de bactériophage, et de plus, cette dernière met fin, passagèrement, à l'état septicémique puisque la deuxième hémoculture se montre négative.

VIII. — INFECTION POST-ABORTUM SEPTICEMIE A STREPTOCOQUES — GUERISON

Mme M. R., âgée de 28 ans, ménagère, réglée pour la dernière fois le 15 décembre 1932, éprouve deux mois après, quelques douleurs vers midi, et expulse un œuf, et elle entre à 15 heures, le 15 février 1933, à la salle Tarnier.

La température est à 37°2 et le pouls bat à 100.

On pratique un toucher, et on trouve un utérus globuleux, ramolli, mobile, dépassant de trois travers de doigts la symphyse pubienne.

Les culs de sac sont libres de tout empâtement et indolores.

Le col, mou, est ouvert, perméable au doigt.

La lèvre antérieure plus longue donne l'aspect dit « en museau de lapin ».

Le 16 février : curettage. On ramène de nombreux débris ovulaires, et il semble que l'utérus soit plus volumineux que pour une grossesse de deux mois.

Mèche iodée intra-utérine après injection au Tarnier fort. On applique de la glace sur le ventre.

Température 37°6. Pouls 78.

On fait de l'anthema (1 ampoule).

Le soir, hémorragie.

Le 17 : Révision à la curette. Quinine, 2 cachets de 0 g. 50, température 38°4 le soir, pouls 82.

Le 18, 19, 20, 21, la température oscille entre 37°2 et 38°4, le pouls ne suit pas régulièrement la température.

Le 22 : Hémorragie - anthema.

Vaccin polyvalent type 4 (1/6 cc).

Sulfarsénol 0,12.

Température, le matin 38°2. Pouls 100.

Dans la journée, la température s'élève pour atteindre 40°, et la malade ressent un frisson très intense.

Hémoculture.

Le 23 : La malade a passé une mauvaise nuit, elle est agitée, son visage est décoloré, ses yeux sont excavés, sa respiration est rapide.

La température monte à 40°4, le pouls bien frappé est à 124.

L'Hémoculture montre de nombreuses chaînettes streptococciques.

Glace, urotropine matin et soir: 0gr. 50.

Le 24 : Absès de fixation.

Sulfarsénol : 0 gr. 18.

Le matin, température 38°6, pouls 120.

Même état d'infection; amaigrissement plus marqué.

On fait alors un cc. de *bacté-streptophage intra-veineux*. Pas de choc.

A 18 heures, la température est quand même à 40°6 et pouls à 138.

Le 25 : la température, le matin: 39°4, tombe à midi à 38°4 pour remonter, à 18 heures, à 40°6 et être, à minuit, à 38°4.

Sulfarsénol, le matin, 0 gr. 24.

Le 26 : la température est de nouveau stationnaire.

On fait alors 40 cc. de sérum antistreptococcique de l'Institut Pasteur.

Le 27 : Une seconde hémoculture se montre encore positive pour le streptocoque.

On fait cette fois 2 cc. de *bacté-streptophage intraveineux*.

Le 28, 1^{er}, 2 et 3 mars : chaque matin, on injecte la même dose de bactérie streptophage 2 cc. intraveineux.

Durant ces quatre jours (28-3 mars), la température tombait le matin au-dessous de 38° pour remonter, vers 18 h., ou 21 heures au-dessus de 40°.

Le 28 : examen : hémoculture pratiquée en dehors d'un frisson montre des streptocoques. Douleurs à l'épaule gauche.

Le 4 : une troisième hémoculture se montre alors négative, et la malade accuse aussi de violentes douleurs à l'épaule gauche. Cette épaule n'est ni rouge, ni chaude, mais très sensible à la palpation. Les mouvements de l'articulation scapulo-humérale sont limités et douloureux.

Le 5 : Sérum de Vincent 80 cc. sous-cutané, et la température oscille comme dans le cas d'un abcès volumineux en train de se collecter, 37°6 le matin, 39°8 le soir, et cet état dure jusqu'au 7 mars.

Toutefois, l'épaule a augmenté de volume, les douleurs sont plus intenses, les mouvements ne sont plus permis, ou accompagnés de cris lorsqu'on essaie de les ébaucher.

Le diagnostic d'arthrite purulente de l'épaule gauche se confirme et le :

9 mars : on fait une ponction qui ramène un pus jaune verdâtre et dans lequel on n'a pas de peine à déceler le streptocoque.

Le 10 : on pratique l'arthrotomie de l'épaule gauche. La température tombe à 37°2. Drain.

Le 11, 12 : on lève le drain et on lave à l'éther.

La température est à 37°3. Le pouls est bien frappé à 100. La malade se sent naître, son visage se recoloré et l'appétit reparait.

Le 13 : Autovaccin 1/4 cc. à partir du streptocoque de l'hémoculture.

Le 16, 17 : Autovaccin mixte à partir du strepto du pus et du sang, 1/4 2 cc.

Le 17 : Une masse fluctuante apparue dans le Douglas, nécessite une colpotomie postérieure.

La malade entre ensuite franchement en convalescence et sort guérie de l'Hôpital.

Nous revoyons cette malade un mois après, elle est heureuse d'être en excellent santé, elle a repris ses occupations coutumières; son épaule a récupéré sa motilité et elle nous donne volontiers 300 gr. de sang pour avoir du sérum de convalescent.

IX. — BACTERIEMIE A STREPTOCOQUES
INFECTION POST-ABORTUM — GUERISON

E. D., âgée de 26 ans, le 21 mars, ne voyant pas venir ses règles (la date de ses menstruations dernières remontait au 27 janvier 1933) se place elle-même une sonde et la retire lorsqu'elle voit s'écouler quelques gouttes de sang. La malade souffre des reins, elle a des vomissements et elle entre à la salle Tarnier.

Le 22 : on l'examine le lendemain matin et on trouve au toucher, un utérus avec col en position normale.

Le col est à peine ramolli, déchiré sur chaque côté, perméable.

Le corps est gros, remonte à trois travers de doigts au-dessus de la symphyse.

On demande une hémoculture et on injecte 80 cc. de sérum antistreptococcique de Vincent sous-cutané et sulfarsénol 0,12. La température oscille dans la journée entre 39° et 40. Frisson. Le pouls est régulièrement accéléré et bat à 128.

Le 23 : l'hémoculture montre de nombreux streptocoques en chaînettes.

Sérum de Vincent : 60 cc.

Sulfarsénol : 0,18.

Dans la nuit du 22 au 23, coliques utérines et hémorragie.

Température le matin: 39°, le soir: 38°.

Pouls suivant la température. Frisson.

Le 24 : la température est à 40°4, et la malade éprouve un violent frisson. Etat général très altéré.

Bacté-streptophage intraveineux : 1 cc.

On pratique un curage digital qui ramène de gros débris placentaires. Intra-utérine au Tarnier fort et mèche iodée.

On prend du sang quelques heures après et on l'ensemence.

Le 25 : la température tombe à 37°. La malade se sent bien mieux. Mais on trouve dans l'Hémoculture faite la veille encore des chaînettes streptococciques, et on injecte alors :

Bacté-streptophage intraveineux 2 cc et sérum de Vincent : 40 cc.

La malade entre en convalescence et sort guérie le 30 mars de l'hôpital.

II. — INFECTIONS PUERPERALES

1° INFECTIONS POST-PARTUM GRAVES

X. — INFECTION POST-PARTUM — COLPOTOMIE

PONCTION DU DOUGLAS (4264 — IV)

B... Zohra, 28 ans, entre salle Tarnier le 17 juillet 1932, pour pertes sanglantes, frissons, température élevée.

Dernières règles en janvier 1932.

La malade se dit enceinte de sept mois et demi. Il y a huit jours, en rentrant chez elle, elle est prise de frissons qui durèrent jusqu'au 12 juillet. A cette date, elle perd le matin une quantité assez importante de liquide jaunâtre et expulse vers 17 heures un fœtus du sexe masculin.

Depuis cette époque, elle a des pertes sanglantes et fétides, accompagnées de température élevée avec frissons et sueurs.

A son entrée, malade très abattue. Température à 39°5. Pouls à 120.

Abdomen souple et respirant bien dans sa partie supérieure, légèrement empâté et douloureux dans la partie inférieure et surtout à gauche. Utérus gros, douloureux.

Au toucher :

Col petit, mou, entr'ouvert.

Utérus en antéflexion.

Cul de sac droit libre.

Cul de sac gauche, empâté et douloureux.

On pratique une injection de bactépyophage intra-veineux de 2 cc. et on met une poche de glace sur l'abdomen.

Le lendemain, 18 juillet : température à 37°2.

Le toucher ramène un liquide purulent et sanglant très fétide.

Le soir, température à 40°4. Nouvelle injection de Bactépyophage (2 cc. intra-veineux).

Le 19 juillet : température à 39°4.

L'abdomen respire, et se laisse déprimer à sa partie supérieure.

La partie inférieure se défend, surtout du côté droit.

Le 20 juillet : température oscillant aux environs de 39°.

Le 21 juillet : température à 38°2. Injection de Bactépyophage (2 cc. intra-veineux). Le soir : température à 39°6.

Le 23 juillet : température aux environs de 38°.

Toucher : Col déchiqueté. Utérus remontant à deux travers de doigt au-dessus de la symphyse.

Douglas, tendu, dur et douloureux. Le cul de sac latéral droit est occupé par une masse dure, grosse comme un poing d'adulte environ, relativement mobile.

Un examen de sang donne : 12.300 globules blancs.

Le 27 juillet : *toucher* : col refoulé contre la symphyse. Douglas occupé par une masse dure, et volumineuse remontant dans l'abdomen jusqu'à deux travers de doigt au-dessus de l'ombilic.

Le 28 juillet : ponction du Douglas ramène du pus. On pratique la Colpotomie postérieure. Drain de Troisier. Lavages au Dakin. Examen du pus : Staphylos + Streptos en petite quantité.

L'abcès se draine bien, la température tombe le 29, à 36°6, et se maintient jusqu'au 4 août aux environs de 37°. A cette date, la malade quitte l'hôpital.

XL. — INFECTION POST-PARTUM — BACTEPYOPHAGE

(2787 — IV)

F. B. M., âgée de 18 ans, entrant le 30 septembre 1931 à la salle Tarnier.

Le 28, elle accouchait chez elle normalement, d'un enfant vivant, bien portant et du sexe masculin.

Depuis ce jour, elle ressentait de violentes douleurs abdominales et présentait de la fièvre.

Cette femme, au faciès terreux, avait un état général assez bon et le 30, la température était à 38°2 et le pouls régulier battait aux environs de 120.

On donnait une injection intra-utérine au Tarnier fort et on faisait prendre des cachets composés : Ergot, quinine, etc..

Le 1^{er} octobre : température 39°8, pouls 128.

Bactépyophage intraveineux : 1 cc.

Le soir : 37°5, pouls 118.

Le 2 octobre : matin, température 37°5, pouls 110. La malade passe une bonne nuit.

Injection de bactépyophage I. V. 2 cc.

Soir : température 40, pouls 120.

Le 3 octobre : matin, température 38°6.

Bactépyophage I.V. 2 cc.

Huile camphrée 10 cc.

Le soir : température 40°8, pouls 128.

Le 4 octobre, 5, 6, 7 : *Le 4*, hypophyse et glace.

Chaque matin : bactépyophage I. V. 2 cc. et la température descend graduellement à 37°2 le 7.

Le 8, 9, 10, 11, 12, 13, la température oscille entre 38 et 37°.

L'état général est satisfaisant.

Le 13 : température 36°8.

Le 14 : alors que rien ne le faisait prévoir, la fièvre se rallume et la température atteint 39°8. Pouls 120.

Nouvelle injection de bactépyophage I.V. 2 cc.

Le soir : température 38°, pouls 80.

Le 15 : nouveau clocher à 40°.

Le 16 : Plateau 39. Bactépyophage I. V. I. V. 2 cc.

Et le 17 : la température retombe à 37°.

L'hémoculture pratiquée la veille se montrait stérile.

Le 18 : encore un clocher à 40°.

Nouvelle injection de bactépyophage : I. V. 2 cc.

Le 20, 23, 24 et 27 : on renouvelle ces injections aux mêmes doses et par la même voie et le 27 la malade est guérie et sort de l'hôpital.

XII. — INFECTION POST-PARTUM

DELIVRANCE ARTIFICIELLE — BACTEPIYOPHAGE —
PALUDISME (2725 — IV)

G. O., âgée de 21 ans, accouche le jeudi, 9 août, d'un enfant venu par le siège. L'arrière faix ne suit pas, et on pratique la délivrance manuelle.

Deux jours après la température s'élève et se maintient depuis en 38° et 40°.

Cette malade n'a jamais présenté de frissons.

Ses pertes sont purulentes et sentent mauvais.

L'état général est assez bon.

La température, à grandes oscillations: 37° à l'entrée le 11, 40° le lendemain. Pouls régulier: 136.

Au toucher : corps utérin : un peu gros, en anteversion et en retard d'involution.

Col fermé.

Par ailleurs: rien à signaler, si ce n'est une rate palpable modérément.

Le 12 août: température 40°, pouls 128.

Intra-utérine au Tarnier fort.

Bactépyophage I. V. : 1 cc.

Soir : température 39°7, pouls 120.

Le 13: matin, température 37°6.

Intra-utérine au Tarnier fort.

Bactépyophage I. V. : 2 cc.

Le soir : 40° de nouveau.

Le 14 : même état.

Le 15: sulfarsénol 0 gr. 30.

Température, le soir: 40°4. Pouls: 124.

Le 17: sulfarsénol 0, 30.

Température vespérale 40, pouls: 120.

Le 18: la température ne cédant pas, on injecte 40 cc. de sérum antistreptococcique de Vincent (sous-cutané).

Le soir, la température est quand même à 39°4.

Le 19 : Sulfarsénol : 0,30.

Le 20: sérum antistreptococcique sous-cutané Vincent: 40 cc.

Température 38°8 le matin, 39°6 le soir.

Le poulx suit bien la température 100.

Le 21-23: même état. La température oscille entre 38° et 39°5 sulfarsénol 0,30 le 21 et le 23.

Le 24: la malade éprouve un frisson très intense et la fièvre repart et la température arrive à 40°.

On prend du sang, mais la recherche de l'hématozoaire est négative.

On fait alors du bactéryophage intra-veineux 2 cc., ce jour même et chaque matin jusqu'au 30; la température décroît progressivement de 40° le 24, pour tomber à 37°2 le 30.

Le 31: nouveau frisson et température à 39°.

Nouvelle injection de bactéryophage intra-veineux 2 cc. Les injections sont répétées à la même dose le 1^{er} septembre, les 2, 3, 4 et la même voie est conservée.

Le 4: température 37°4 le matin, le soir. Poulx bat aux environs de 100.

Le 5, 6, 7: la température monte chaque jour de quelques dixièmes de degré et atteint le 7: 39°5.

Bactéryophage I. V. 2 cc.

Le 8: on injecte du bactéryophage: I. V. 2 cc.; température reste à 38°8.

Le 9: et on prend du sang ; hématozoaire.

Le 9, 10 et 11: 1 gr. 50 quinine I.M. et la malade est guérie le 12.

XIII. — INFECTION POST-PARTUM (2668 — IV)

M... Joséphine, 27 ans, évacuée de Dubois le 16 juillet, pour état général grave et température élevée.

Accouchement à la salle Dubois, le 13 juillet. Forceps en O. P. dans l'excavation. Déchirures de la muqueuse vaginale suturées.

Lors de la délivrance, des cotylédons restent dans l'utérus. On fait une révision de la cavité utérine. Injection intra-utérine ne ramène rien de particulier.

Le 17 juillet : *au toucher* : Col : fermé.

Col : fermé.

Culs de sac et annexes : normaux.

Utérus remonte à l'ombilic.

La température est à 39°8, on fait une injection de 1 cc. et demi de bactéryophage intra-veineux.

Le 18: température à 40°5. deuxième injection de Bactéryophage (2 cc. intraveineux).

Le 19: température à 40°5, troisième injection de Bactéryophage, plus sulfarsénol, 0 gr. 30.

On fait un abcès de fixation.

Le 20: température à 39°9. Hémoculture: négative.

Quatrième injection intra-veineuse de Bactéryophage (2 cc.).

Le 21: température à 38°7. On injecte par la voie intra-veineuse 2 cc. de bactéryophage, puis 0 gr. 30 de sulfarsénol sous-cutané.

Le 22: température à 38°4. L'injection intra-veineuse de 2 cc. de Bactéryophage est faite à 9 heures du matin. A 15 heures: 39°2.

Le 23: température à 38°0. Sulfarsénol sous-cutané: 0 gr. 30. Bactéryophage intra-veineux 2 cc. (à 9 heures).

Après l'injection: *frisson*.

Le 24: température à 38°7. Bactéryophage intra-veineux: 2 cc. (à 8 heures). *Frison*, après l'injection.

Le 25: température à 37°8. Bactéryophage intra-veineux: 2 cc. (à 10 heures). A 15 heures, température à 38° (pas de frisson).

Le 26 : température à 38°5. Novarsénobenzol (0 gr. 30). A 15 heures, température à 39°.

Le 27: température à 38°2; Bactéryophage intra-veineux (2 cc.).

Le 28: température à 38: Bactéryophage intra-veineux (2 cc.).

Le 29: température à 38°8: sulfarsénol sous-cutané (0 gr. 30), température à 40°5.

Le 30: température à 38°6: Bactépyophage intra-veineux (2 cc).

Le 31: On incise l'abcès de fixation. Température à 38°8. Bactépyophage intra-veineux (2 cc) à 17 heures, alors que la température est à 40°6.

Le 1^{er} août: température à 39°9. On fait une injection sous-cutanée de 60 cc. de sérum de Vincent. La température tombe à 37°8, pour remonter dans la soirée à 39°6.

Le 2 août: température descendant jusqu'à 38°.

Le 3 août: température à 37°5, puis à 39°2. Sérum de Vincent sous-cutané: 60 cc.

Le soir, température à 37°7.

Le 4 août : température à 37°4. Sérum de Vincent sous-cutané: 60 cc. La température se maintient dès lors aux environs de 37°.

XIV. — INFECTION DU POST-PARTUM

(DUE A L'OBLIGEANCE DU DOCTEUR TRIOLLET)

D... accouche le 22 août 1932, en ville, d'un enfant du sexe masculin du poids de 2 kgs 100. Délivrance normale.

Le 23 août, température élevée, mauvais état général.

Examen:

Femme paraissant anéantie: faciès plombé. Yeux excavés. Muqueuses décolorées.

Le cœur est gros, étalé, pointe battant dans le sixième espace. Souffle systolique intense, maximum dans le troisième espace intercostal droit, se propageant vers l'appendice typhoïde.

Tension artérielle de 12-7 (VAQUEZ).

Abdomen souple.

Foie : gros, déborde de quatre travers de doigts le rebord des fausses côtes.

Utérus : globuleux, dur, douloureux au toucher.

Lochies peu abondantes, non fétides.

Le 23 août 1932, à son entrée, la température est à 38°5.

Le lendemain: 38°. On pratique une injection intraveineuse de 2 cc. de bactéryophage.

La température monte à 39°.

Le 25 août: température à 38°7: nouvelle injection de 2 cc. intra-veineux.

Le 26 août: température à 37°2: nouvelle injection de 2 cc. intra-veineux, mais, le soir, la température atteint 38°4.

Le 27 août: température à 37°2, injection intraveineuse de 2 cc. de Bactéryophage; et la température reste aux environs de 37°5.

Le 28: cinquième injection de 2 cc. de bactéryophage, la température monte à 38°8 dans la soirée, puis redescend, le 29, et oscille entre 37°4 et 37°7.

Les 24, 25, 27 et 28 août on fait également 1/4 de milligr. d'ouabaine intra-veineux. On donne vingt gouttes de digitaline en quatre jours.

Le 10 septembre 1932: abcès parotidien. Clocher à 40°8 le 11.

Les 12, 13, 14, la température oscille entre 38° et 39°.

Les 15, 16, 17 et 18 septembre, on pratique une injection intraveineuse de 2 cc. de Bactéryophage, en même temps qu'on soutient le cœur par 1 goutte de digitaline données en cinq jours.

L'abcès parotidien disparaît progressivement.

Toutefois, la malade ne veut pas s'alimenter et meurt littéralement d'inanition un mois après.

XV. — INFECTION POST-PARTUM (2796 — IV)

A... Germaine, 27 ans, entre salle Tarnier, le 2 septembre 1931, pour douleurs abdominales et température.

Jeune femme ayant accouché treize jours auparavant chez elle. Quatre jours après, pertes fétides.

A son entrée:

Facies pâle. Langue saburrale, sèche.

Température à 38°6. Pouls: 124.

Abdomen : légèrement ballonné.

Utérus un peu volumineux, remontant à quatre travers de doigts au-dessus de la symphyse.

Toucher : col légèrement entr'ouvert, mou, dévié à droite.

Corps volumineux.

Cul de sac droit: douloureux.

Cul de sac Douglas

Cul de sac gauche

libres et non douloureux.

Le 2 septembre: température à 38°6. Le soir 40°: Sul-farsénol: 30 cgrs.

Quinine-hypophysé: 2 cachets.

Les 3, 4 5 setptembre: oscillations thermiques allant de 38° à 39°. Frisson dans la soirée du 5 septembre.

Le 6: Bactépyophage intra-veineux (1 cc: 5). Température à 39°1 le soir, avec frisson.

Le 7: Bactépyophage intra-veineux (2 cc.). Température à 38°.

Le 8: Bactépyophage intra-veineux (2 cc). Température: 37°8 le soir.

Le 9 : Bactépyophage intra-veineux (2 cc.). Température à 37°8 le soir.

Le 10: Bactépyophage intra-veineux (2 cc). Température à 37°9 le soir.

Le 11: Bactépyophage sous-cutané (2 cc). Température à 37°9 le soir.

Les 12 et 13: Bactépyophage sous-cutané (2 cc). La température est aux environs de 37°5.

Le 14: température à 37°8. Apparition d'une petite tuméfaction au niveau d'un sein.

Le 16: Bactépyophage dans le sein.

Le 17: Ponction de l'abcès du sein. On retire 2 cc. de pus, et on injecte 2 cc. de Bactépyophage.

Le 19: l'abcès du sein est guéri, et ne donne plus du tout.

2° INFECTIONS POST-PARTUM
DE MOYENNE ET LEGERE GRAVITE

XVI. — *SALPINGITE*

ET GROSSESSE DE QUATRE MOIS ET DEMI (4304 — IV)

P. G., 24 ans, entre à la Maternité le 7 juillet 1932.

Depuis cinq mois, la malade n'a pas eu ses règles.

Depuis deux mois, elle ressent des douleurs dans les fosses iliaques. Ces douleurs deviennent de plus en plus intenses et nécessitent l'hospitalisation de la malade.

A noter qu'une sage-femme lui a fait trois injections de polyvalent type IV.

L'état général est bon. Pas de température.

Dans les pertes on trouve : cellules de desquamation, quelques leucocytes, parmi lesquels surtout des polymiliaires.

Examen du sang : G. R. : 4.940.000; G. B. : 7.800; polynéutro : 23; lympho : 20 ; mono : 7.

Le 8 juillet, on procède à une injection intra-veineuse de bactériophage qui ne s'accompagne d'aucune réaction.

Cette injection est répétée les 11 et 12 juillet.

La malade quitte l'hôpital le 21 juillet, très améliorée.

XVII. — *ENDOMETRITE ET GROSSESSE* (2116 — IV)

A. Bent A... entre à la Maternité le 11 septembre 1931.

Le cul de sac latéral droit est douloureux.

Au cours du troisième mois d'une grossesse, elle présente pendant dix jours des pertes sanguines abondantes et de la température.

Au toucher: le col est mou, fortement attiré à droite, perméable au boug du doigt.

Le corps utérin est gros, remontant à l'ombilic. Les contractions sont fréquentes.

Cul de sac latéral gauche: il existe une masse liquidienne, douloureuse au toucher, de la dimension d'un œuf de pigeon.

Cette masse annexielle se prolonge dans le Douglas par un empâtement dur.

Toutefois, le péritoine du Douglas même reste libre, car il persiste entre la face postérieure gauche du col et l'empâtement signalé un sillon profond.

Cette impression est vérifiée par le toucher rectal qui permet d'identifier comme annexe gauche la masse sentie dans le cul de sac et le Douglas.

Le 11 septembre, température $39^{\circ}2$, injection de 2 cc. de bactériophage.

Le 12, température au voisinage de 38° ; idem le 13.

Ce jour, injection de 1 cm³ de bacté, I. V. A 18 heures, la température est à $40^{\circ}2$; à 21 heures, elle est descendue à 38° pour remonter à $39^{\circ}5$ à 24 heures.

Le 14 septembre: de $37^{\circ}8$ à 6 heures du matin, la température est passée à $40^{\circ}6$ à 9 heures.

Une hémoculture est pratiquée, qui s'avérera négative. Injection de 2 cc. de bactéryophage I. V.

Le 15, température à 39 et oscille dans la journée entre 38° et 39° . Deux injections de Bactéryophage I. V. (2 cm³) sont pratiquées.

Le 16: 2 cm. de bactéryophage I. V.

Le 17: idem. La température ne dépasse pas 38° et la malade quitte l'hôpital.

XVIII. — *COLIBACILLOSE GRAVIDIQUE ET PALUDISME*
ET GROSSESSE (2779 — 1v)

M. L., 27 ans, entre à la Maternité le 7 octobre 1931 pour douleurs lombaires. Température à 40° , frissons,

symptômes survenus au cours du septième mois d'une grossesse.

Ces douleurs sont particulièrement violentes depuis trois jours. Les envies d'uriner sont fréquentes; les mictions douloureuses et peu abondantes.

Point urétéral supérieur et moyen de Bazy. Point costo-vertébral à droite.

Sa rate est percutable et palpable.

Les bruits du cœur fœtal sont perçus à gauche de la ligne médiane.

Au toucher : col long perméable.

Présentation céphalique, à bout de doigt et très mobile.

L'examen cytobactériologique des urines montre : de nombreux leucocytes, rares hématies, quelques cellules de desquamation, nombreux colibacilles.

La recherche des hématozoaires dans le sang est négative.

On procède, alors que la température est à 40°, le 9 octobre, à une injection I.V. de 1 cc. de bacté-Coliphage. Cette injection est répétée à la dose de 2 cc. les 10, 11, 12, 13 et 14 octobre.

Pendant tout ce temps, la température persiste décrivant de grandes oscillations dont le sommet atteint et dépasse 40°.

Le 15 octobre, la température descend au-dessous de 37° et sera désormais normale jusqu'au 23 octobre, date de sortie de la malade.

Mais on a procédé le 14 à une injection de 1 g. 50 de quinine, injection répétée les 16 et 17 octobre.

XIX. — PELVI-PERITONITE (4530 — IV)

Le 19 novembre 1932, entre à la Maternité une jeune femme de 24 ans, atteinte de pelvi-péritonite. Elle présente depuis deux jours de violentes douleurs abdominales; la température est à 39°, le pouls à 120.

Au toucher, on perçoit: un col utérin plaqué contre la symphyse pubienne; un Douglas comblé, dur, très douloureux; le corps utérin est noyé dans un empâtement où il est difficile de le délimiter.

Le 20, on pratique une injection intra-veineuse de bactériophage.

Le soir, la température est à 38° et dès le lendemain elle ne dépasse plus 37°4.

La malade quitte l'hôpital le 2 décembre 1932.

XX — INFECTION POST-PARTUM —

METRITE CERVICALE (8333 — IV)

O. K., 19 ans, entre à la Maternité le 30 décembre 1931.

Elle a accouché chez elle, il y a deux mois, d'un enfant bien constitué, né à terme; l'accouchement a été normal.

Depuis cinq jours, elle présente une fièvre élevée et des frissons.

En même temps, céphalées, vertiges, nausées et vomissements bilieux. La malade accuse également des douleurs lombaires et des pertes.

Au toucher : col gros, fermé; utérus difficile à délimiter; cul de sac gauche tendu, douloureux.

Au speculum: col gros, congestionné, métritique.

Ces divers symptômes semblent devoir être rattachés à la métrite cervicale.

Le 30, on injecte 1 cc. de bactéryophage intra-veineux; le 31, 1 cc. 5; le 1^{er} janvier 1932 : 2 cc.

La température passe de 40°, le 30 décembre, à 39° les 31 décembre et 1^{er} janvier; demeure à 38 jusqu'au 4 janvier, et devient normale.

La malade quitte l'hôpital le 12 janvier.

Les signes généraux et locaux se sont améliorés.

XXI. — INFECTION POST-PARTUM — BACTÉRYOPHAGE

(Observation due à l'obligeance de M. le Docteur TRIOLLET)

Mme O. L., âgée de 40 ans, accouche le 19 juin 1932 d'un enfant du poids de 2 kg. 300.

Après une délivrance normale, la malade se met à présenter le lendemain et les jours suivants des frissons et de la fièvre.

Comme cette femme est une ancienne paludéenne, on lui injecte, le 21 et le 22, 1 gramme de chlorhydrate de quinine intra-musculaire. La température ne cède pas, reste stationnaire à 39°5. Pouls : 126.

Le Docteur TRIOLLET et moi-même voyons cette accouchée. Le 23, son état général est assez touché.

Amaigrissement, anorexie.

Température: 39°4, pouls: 110.

Au palper, l'utérus présente un bon globe, mais il est douloureux à la pression, surtout à droite.

On fait alors une injection de bactéryophage intra-veineuse, 2 cc. Le soir, température: 38°6, pouls: 88.

Le 24: température: 37°5, pouls: 84.

Nouvelle injection intra-veineuse de bactéryophage, 2 cc.

Le 25: température à 37°. On fait une troisième et dernière injection intra-veineuse de 2 cc. bactéryophage.

L'état général s'est bien amélioré; la malade s'alimente légèrement et tous les phénomènes douloureux rentrent dans l'ordre.

La guérison est obtenue rapidement.

XXII. — INFECTION POST-PARTUM — PYO-SALPINX

A. L., 25 ans, entre à l'hôpital pour phénomènes généraux et tumeur abdominale apparue il y a deux mois, c'est-à-dire un mois après le dernier accouchement.

Cette femme a eu trois grossesses qui ont été normales.

A l'entrée, le 13 mai 1932, la température est à 39°, le pouls à 90.

Au toucher : utérus en position médiane, un peu gros, mobile. Plaquée contre lui, à gauche, on perçoit une masse remontant jusqu'au niveau de l'ombilic, masse fluctuante, légèrement mobile vers le bas, ne comblant pas le cul de sac gauche.

Les jours suivants, la température persiste avec de grandes oscillations dont les clochers atteignent 39°6. On pratique des injections de vaccin polyvalent dans le tissu cervical (doses : III gouttes, VI gouttes, VII gouttes).

A la troisième injection, grosse réaction générale avec frisson; température à 40°4 à la date du 30 mai 1932.

Le 20 mai, l'examen du sang avait montré : G.R. : 3.400.000; G. B.: 16.000, dont 84 poly.

Le 1^{er} et le 2 juin, la température ne dépasse pas 38°, mais le 3 juin, reprise des oscillations.

Le 9, on pratique une injection intra-veineuse de bactériophage; la température descend à 37°.

Le 10 et 11, nouvelle injection intra-veineuse de 2 cc. de bactériophage.

Dès lors, la température ne dépasse pas 37°.

La malade quitte l'hôpital le 13 juin 1932.

Au dernier toucher, on note une diminution très sensible de la masse annexielle gauche.

IV. — INFECTION POST-PARTUM — PARAMETRIE —

PYOSALPYNX — ERYSIPELE (3497 — IV)

H. S., entre à la Maternité le 3 février 1932 pour fièvre, frissons survenus à la suite d'un accouchement qui s'est passé normalement dix-neuf jours auparavant.

A l'entrée la température est à 40, le pouls à 120.

L'abdomen est douloureux, particulièrement dans l'hypochondre droit.

Légère contracture abdominale. Météorisme à la percussion.

Au toucher: col perméable au doigt.

Utérus douloureux,

Culs de sac abaissés et comblés.

Les 3, 4, 5, mêmes symptômes; injection quotidienne de 1 cc. de bactériophage intra-veineux.

Les 6 et 7 février, légère chute de la température.

Mais les 8, 9 et 10, la température oscille à nouveau autour de 40°, et chaque jour, on procède à une injection de bactériophage.

Un abcès de fixation est pratiqué le 10, et l'on adjoint au traitement des injections de septicémine qui seront poursuivies les jours suivants.

Un toucher pratiqué le 8 février a montré que les culs de sac utérins se laissent mieux déprimer. L'utérus est en antéverson, de la grosseur d'une orange. En arrière de lui, existe une masse de la grosseur d'une orange (pyosalpynx gauche) .

Du 11 au 16 février, la température persiste entre 39 et 38°.

Les 16, 17, nouveaux clochers dépassant 40°.

Le 18 apparaissent un erysipèle de la vulve et un érysipèle de la face et la malade est évacuée sur El-Kettar.

XXIV. — INFECTION POST-PARTUM —

PHLEGMON DU LIGAMENT LARGE

P... A., 40 ans, entre salle Tarnier, le 22 mai 1932, pour mauvais état général et température.

Accouchement normal le 3 mai, en ville (neuvième grossesse).

Le 7 mai, vers 21 heures, grands frissons suivis de fièvre.

Depuis, continuation de la fièvre, inappétence.

Le 21 mai, vomissements.

Examen : pas de pertes sanglantes, douleurs au bas-ventre du côté gauche.

Toucher : col déchiqueté, légèrement entr'ouvert.

Corps : augmenté de volume.

Cul de sac latéral gauche occupé par une grosse masse, du volume d'un poing d'adulte, mobile et très douloureuse.

Cul de sac droit: libre.

Douglas : légèrement occupé par la masse gauche.

Le 23 mai: numération globulaire :

5.140.000 globules rouges.

21.400 globules blancs.

Formule leucocytaire

Poly neutrophiles 84

Monos 3

Lymphos 13

Le 22 mai: température à 40°6.

Le 23 mai: température à 40°4. Bactépyophage intra-veineux (2 cc).

Température tombe à 38°.

Le 24 : température à 36°6. Dans la journée 38°2. Bactépyophage intra-veineux (2 cc).

Le 25 : température à 38°2. Bactépyophage intra-veineux (2 cc).

A 15 heures, température à 39°.

Le 26: température à 37°8, montant à 39° dans la soirée.

Le 27: température oscillant aux environs de 38°.

Le 28: température à 38°6.

Le 29 et les jours suivants: température à 37°.

XXV. — INFECTION POST-PARTUM —

PHLEGMON DU LIGAMENT LARGE (3216 — IV)

F... bent M..., 18 ans, ayant été soignée salle Tarnier, jusqu'au 17 octobre 1931, pour infection post-partum, quitte l'hôpital à cette date

Quelques jours après, elle constate l'apparition d'une petite tumeur à cinq travers de doigts au-dessous de l'ombilic.

Hospitalisée en chirurgie, on diagnostique une salpingite que l'on traite par des poches de glace sur le ventre, pendant treize jours.

Le 2 décembre 1931, on l'évacue à Tarnier.

Depuis son accouchement, cette femme n'a plus eu ses règles.

Toucher : col en position normale.

Corps : normal.

Cul de sac Dr. occupé par une masse énorme, ovoïde, de la grosseur d'une tête de fœtus.

Température à 37°9.

Le 3 décembre : température à 37°2. Bactépyophage intra-veineux (1 cc). Utérus refoulé à gauche, mobile.

Le 4 : température à 38°. Bactépyophage intra-veineux (2 cc), le soir : température à 39°.

La tumeur devient fluctuante.

Jusqu'au 8 : température oscillant entre 37° et 38°4.

La tumeur est douloureuse dans la partie inférieure, où elle semble adhérer à la paroi abdominale, avec maximum douloureux à l'orifice inguinal externe.

Le 11 : incision parallèle à l'arcade curale.

On retire 300 cc. de pus sans odeur

Mèche dans la poche.

Mèche dans la poche. *Anesthésie générale.*

Le 13 : Chute thermique (37°).

Le 14 : Douleurs à la racine de la cuisse.

Le 19 : Au palper, il persiste une masse dont on arrive à vider le contenu par la plaie (expression abdomino-vaginale). Bactépyophage intra-veineux (2 cc.).

Les jours suivants : température à 37°. Guérison.

XXVI. — INFECTION TARDIVE POST-PARTUM

(3496 — IV)

M... Henriette, 22 ans, entre salle Tarnier le 26 janvier 1931, pour phénomènes douloureux abdominaux.

Début le 20 janvier par un frisson solennel et fièvre élevée. Tous les jours qui suivent, mêmes manifestations morbides.

Le 24, forte angine, avec céphalées, température élevée, douleurs à la déglutition. Le lendemain soir, amélioration, mais entre à l'hôpital le surlendemain.

Accouchement, vingt-cinq jours auparavant. Forceps puis délivrance artificielle.

Glycosurie (5 gr. 90).

Examen : Toucher vaginal : Co. non déchiqueté.

Culs de sac tendus non douloureux.

Utérus, difficilement délimitable, paraît assez gros.

A son entrée : température à 39°8.

Pertes examinées contiennent : Nombreux leucocytes altérés. Quelques cellules altérés. Quelques cellules de desquamation. Entérocoques en petit nombre. Pas de Streptocoques.

Injection I.V. de Bactépyophage.

Le 28, la température est tombée à 39°, nouvelle injection intra-veineuse de Bactépyophage, la température descend à 37°4, mais remonte à 39°5 dans la soirée du 29.

Une troisième injection de 1 cc. de bactépyophage intra-veineux amène une chute brusque de la température, qui se maintient le 30 aux environs de 38°, puis atteint la normale le 31 et s'y maintient jusqu'à la sortie de la malade le 10 février 1931.

L'Hémoculture demandée le 27 janvier a été négative.

Le 1^{er} février, l'utérus était non douloureux, normal, culs de sac normaux.

Dans les urines, ni albumine, ni sucre.

XXVII. — INFECTION DU POST-PARTUM

Accouchement d'une Gémellaire.

Expulsion en ville d'un enfant mort. Accouchement normal en O. P. du second enfant, mort également le 31 décembre 1932.

Le 1^{er} janvier 1933, température à 40°3, mauvais état général.

Le 2 janvier 1933, température à 40°, on pratique une injection intra-veineuse de Sérum de Vincent: 60 cc.

Le 3 janvier : température à 39°8. Nouvelle injection intra-veineuse de 60 cc. de Sérum de Vincent.

Les 4, 5, 6 janvier: température oscillant autour de 39°.

Le 7 janvier: l'injection intra-veineuse de 1 cc. de Bactépyophage (matin et soir).

La température descend à 38°.

Les 8 et 9 janvier: nouvelles injections intra-veineuses de 2 cc. par jour de Bactépyophage; le 11 janvier, la température redescend à la normale.

XXVIII. — INFECTION DU POST-PARTUM (2439 — IV)

S... Estelle, 18 ans, entre salle Tarnier le 9 juillet 1932.

Accouchement normal au Pavillon Dubois le 23 juin 1932.

La malade présentait à ce moment une collection suppurée au creux axillaire qui s'ouvrit spontanément trois jours après.

Les jours suivants, la température s'élève progressivement pour atteindre 40°4.

Le septième jour, après l'accouchement, la malade quitte l'hôpital.

Dix jours après, la malade est hospitalisée à nouveau, ayant eu un frisson cinq jours auparavant.

Examen:

Teint plombé, yeux excavés, état général grave.

Quelques vomissements.

Abdomen indolore.

Toucher vaginal : Col et corps utérin à peu près normaux.

Cul de sac g. un peu tendu. Annexes perceptibles et douloureuses.

Pertes abondantes, blanches, épaisses, non fétides. (Pas de germes microbiens.)

A l'entrée, le 9 juillet: température à 38°2. (Injection de 20 cc. de septicémine intra-veineuse).

Le 10 juillet: température à 41°3 (injection de 20 cc de septicémine intra-veineuse).

Le 11 juillet, on pratique à deux reprises, deux injections intra-veineuses de Bactépyophage (2 cc+1 cc). La température tombe à 39°.

Le 12 juillet, on fait une nouvelle injection de 2 cc. de bactépyophage intra-veineux, la température descend à 38°, puis progressivement atteint 37° le 4 juillet.

Le 17 juillet:

Utérus en involution normale.

La réaction annexielle a complètement disparu.

XXIX. — *INFECTION POST-PARTUM* (1931 — IV)

A... M., 33 ans, entre salle Tarnier, le 17 octobre 1931, pour frissons et température élevée.

Accouchement en ville, fin septembre. Depuis, fatigue générale, frissons et température.

Toux légère. On note une splénomégalie assez prononcée. Pas d'hématozoaires.

Toucher: utérus en involution.

A son entrée: température à 38°5, le soir 39°.

Quinine: 1 gr. 50 (aucune action).

Le lendemain, 18 octobre: température à 38°4, le soir 39°1. Bactépyophage intra-veineux (1 cc).

Le 19: température à 37°. Bactépyophage intra-veineux (1 cc).

Les jours suivants: température à 37°.

III. — INFECTIONS POST-ABORTUM

1° INFECTIONS GRAVES

XXX. — PHLEBITE PELVIENNE UNILATÉRALE —

(2775 bis — IV)

Mme P. R. — Le 2 octobre, cette femme qui avait un retard de trois mois, expulse chez elle, et dans la soirée, un fœtus de 10 cm. et quelques caillots (abortum provoqué).

Depuis, elle éprouve de violentes douleurs et le dimanche matin, 5 octobre 1931, elle entre à la salle Tarnier avec température à 40° et un frisson intense.

Au toucher : on trouve un col : ouvert et perméable au doigt.

Le corps est gros, mou ; il remonte à cinq travers de doigt au-dessus de la symphyse pubienne.

Le 7 octobre : température 40°4. Pouls 120, régulièrement frappé.

On injecte 1 cc. de bactéryophage par voie veineuse.

Le 8 : température 39°2, pouls 120.

Bactéryophage : 1 cc. intra-veineux.

Le soir 37°8, pouls 100.

Le 9 : nouvelle injection intra-veineuse de bactéryophage 2 cc. et la température tombe au-dessous de 37°.

Le 10 : la fièvre se rallume et atteint dans la soirée 39°2.

Quatrième injection de bactéryophage par la même voie 2 cc. et de nouveau la température retombe pour rester, les 11, 12, 13 14, entre 37° et 37°6.

Le 15 : la fièvre remonte à 40°.

Curage : le col entr'ouvert et mou, on le dilate davantage aux bougies de Hegar et avec le doigt ganté, on ramène de gros débris placentaires de la région afférente à la corne utérine droite. Injection intra-utérine.

Le 16 : température 39°1. Bactépyophage I.V. 2 cc.

Le soir, même température.

Le 17 : état stationnaire à 38°.

Le 18 : Bactépyophage 1 cc. I. V.

Le 20 : *Toucher* : col assez mou, à peu près fermé.

Corps : peu volumineux, mobile, en position normale. Il existe, indépendante du corps et plaquée contre la paroi pelvienne droite, une masse grosse comme un œuf, fixée, dure, très douloureuse.

L'annexe droite est normale.

Adénopathie iliaque et obturatrice.

Le 21 : la température est remontée à 38°5. On fait 1 cc. de bactépyophage I. V. La fièvre descend le soir et se maintient entre 37° et 38° jusqu'au 25.

Le 23 : *toucher* : contre la fosse obturatrice persiste la masse trouvée le 20; elle est moins limitée, moins dure et semble filer vers la petite échancrure sciatique.

Le 25 : la malade éprouve un frisson et la fièvre repart; la température notée est alors de 39°5.

Bactépyophage 2 cc. en injection intra-veineuse, et le lendemain et les jours suivants, l'état général s'améliore et la température se maintient entre 36°8 et 37°6 jusqu'au 31 octobre.

Le 31 : ce jour, petit clocher à 38°8 avec frisson. Pouls: 84. Dernière injection intra-veineuse de bactépyophage 2 cc.

Tous les phénomènes s'amendent, et la convalescence s'établit rapidement.

Le 3 septembre : le dernier *toucher* révèle, à droite, une masse de la dimension d'une grosse amende. Néanmoins, la malade n'en souffre point et sort guérie le 14 novembre 1931.

XXXI. ABORTUM — SALPINGITE BILATÉRALE —
COLPOTOMIE (171 - IV)

M. F., âgée de 37 ans, entre le 18 septembre 1931 à Tarnier, elle a fait une fausse couche de trois mois, il y a environ trois mois, et elle a présenté pendant quinze jours des métrorragies persistantes.

Il y a douze jours, la fièvre jusque là légère s'élève brusquement et s'accompagne de vomissements.

La malade a des pertes sanguinolentes et éprouve de violentes douleurs dans l'abdomen, et au cours de cette élévation thermique, elle aurait ressenti deux frissons : le premier il y a douze jours, le second il y a deux jours seulement.

Le 18 : au toucher : *col* volumineux, fixé en bouchon de champagne. Les lèvres sont légèrement ramollies.

Corps : très volumineux, fixé, semblant être attiré vers le haut.

Le fond de *l'utérus* est perdu dans deux masses dures atteignant l'ombilic : ces deux masses sont adhérentes aux faces latérales du corps utérin et leurs pôles inférieurs, droit et gauche, sont sentis dans les culs de sac latéraux du vagin.

Cul de sac droit : moins profond que normalement, a une muqueuse mobile sur l'extrémité inférieure de la masse citée plus haut. Cette masse présente une consistance liquidienne.

Cul de sac gauche : plus profond. On y sent une masse dure, plus haut située et moins volumineuse.

Douglas : libre à gauche et en arrière; un peu douloureux et empâté à droite.

Le 18 : température 38°4. Pouls 98.

Propidon : 2 cc. et cachets : Aspirine, pyramidon.

Le 19 : température 37°2.

Propidon : 2 cc.

Le soir : 38°5, pouls : 100.

Le 22 : *Colpotomie* :

On retire 200 cc. de pus,

Examen de laboratoire : *cocci gram. et en chainettes.*

Tous les phénomènes douloureux s'amendent peu à peu et la température se maintient normale jusqu'au 4 octobre.

Le 27 septembre : au toucher, on perçoit encore dans le cul de sac latéral droit, une annexe assez volumineuse, rénitente et fixée.

Le 4 octobre : la température s'élève fréquemment pour atteindre 39°5. Pouls 120 120 et frisson intense.

Le 6 : on pratique une injection de bactéryophage 2 cc. intra-veineux, et on répète ces injections le 7 et le 8.

Le 9 : après ces trois injections de bactéryophage intra-veineux, la température tombe par secousses à 37°4 et depuis tout se passe normalement. La température se maintient à 37° jusqu'au moment où la malade quitte l'hôpital le 27 octobre 1931.

XXXII. — ABORTUM — CURO-CURETTAGE —

PHLEBITE G. (2928 — IV)

Mme M. M., âgée de 38 ans, entre le 17 octobre 1921 à la salle Tarnier.

Enceinte de trois mois et demi, elle fait un avortement spontané sur le bateau qui l'amenait d'Espagne à Alger. Puis, des pertes hémorragiques ont suivi pendant six jours; et à son entrée, elles étaient brunes et fétides.

Le toucher pratique révèle un :

Col : court, gros, ramolli, perméable à l'index.

Corps : gros comme un poing, mou; remonte jusqu'à 3 travers de doigts au-dessous de l'ombilic.

Température 39°5. Pouls 118.

On fait du bactéryophage intra-veineux : 1 cc.

Le 18 : la température tombe à 38 et s'y maintient jusqu'au 20 octobre.

Le 21 : ascension thermique à 39°.

Nouvelle injection de bactéryophage 1 cc. par voie veineuse.

Le 22 : température : 38° *Curo-curettage*.

Devant l'abondance et la persistance des métrorragies, on intervient.

Dilatation aux bougies de Hégar jusqu'au numéro 24. Le doigt introduit dans le col permet de sentir des débris polypoïdes très adhérents qu'on ne peut que morceller. On fait ensuite un curettage pour mettre au net la muqueuse utérine.

Injection intra-utérine au Tarnier. Mèche iodée.

Le soir : température à 39°6 : sérum artificiel 500 cc. Coramine.

Le 24 : dernière injection de bactépyophage 2 cc. intra-veineux.

La température monte progressivement et apparaissent alors tous les signes d'une phlébite du membre inférieur gauche.

Sangsues :

La fièvre baisse chaque jour un peu pour arriver à 37° le 31 octobre.

La malade reste à la salle Tarnier à cause de sa phlébite qui régresse graduellement, et sort guérie le 5 décembre 1931.

XXXIII. — *INFECTION POST-ABORTUM — CURAGE —*
BACTEPYOPHAGE (2496 — IV)

Mme D. R., âgée de 25 ans, entre le 23 juillet 1931 à la salle Tarnier pour avortement.

Le 22 juillet, à 9 heures du matin, cette femme enceinte de deux mois environ est prise brusquement de violents frissons et de fièvre, et elle est obligée de s'aliter.

La température atteint 40°, des vomissements apparaissent en même temps que des céphalées.

De plus, elle souffre de douleurs internes abdominales et elle expulse un embryon, mais restent les membranes d'enveloppe.

Le 23 : dans le service, on constate que cette malade est faible, asthénisée, son visage est jaune citron, ses pommettes seules sont rosées,

La malade a de la fièvre : 40°3, éprouve des frissons, des céphalées et des douleurs dans le bas-ventre.

Toucher :

Corps : un peu à droite, assez gros, déborde de quatre travers de doigt la symphyre.

Col : gros, ramolli, l'orifice externe est entr'ouvert.

La mobilisation du col est douloureuse.

Cul de sac droit : souple, ne permet pas de sentir l'annexe, mais sensible quand on le déprime.

Autres appareils :

Enrouement.

Toux, légère rudesse respiratoire.

Curage, glace sur le ventre.

Bactépyophage I. V. 1 cc.

Le 24 : température 37°8, pouls régulièrement frappé à 110.

Deuxième injection intra-veineuse du bactépyophage 2 cc.

Température vespérale 40°1, pouls 120.

Le 25 : la malade va mieux, son état infectieux disparaît quelque peu. Température 38°6. Pouls concordant.

Troisième injection I.V. Bactépyophage : 2 cc.

Et le soir : 37°9.

Le 26 : l'amélioration se poursuit, mais la température oscille entre 38° et 39°.

Le 27 : Bactépyophage I.V. 2 cc. et la température se maintient entre 37° et 37°5.

Le 28, 29, 30 : on répète chaque matin et par la même voie l'injection de bactépyophage de 2 cc.

La malade guérie, sort le 6 août 1931.

N. B. — Les deux premières injections I.V. de Bactépyophage ont été accompagnées une heure après d'un frisson assez intense qui a duré dix minutes environ.

Les cinq injections suivantes n'ont pas déterminé de phénomène de choc.

Laboratoire : Hématozoaire : 0

Globules blancs : 9.000.

Formule :

Poly : 92

Mono : 7

Lympho : 1

XXXIV. — ABORTUM DE TROIS MOIS — CURAGE

(2925 — IV)

Mme T. H., âgée de 31 ans, entre à la salle Tarnier, le 18 octobre 1931, pour fièvre et frissons à la suite d'une fausse couche de trois mois environ.

Il y a huit jours, cette femme a présenté des métrorragies et a expulsé un fœtus et quelques débris.

Immédiatement, la température s'est élevée à 40°, et la malade a ressenti d'intenses frissons.

Le 18 : température 40°, pouls accéléré à 120.

Bactépyophage intraveineux : 1 cc.

Le 19 : la température est tombée à 38°2.

Nouvelle injection de Bactépyophage par la même voie 2 cc., le soir 38°5.

Le 20 : Température identique, on pratique le curage de l'utérus qui ramène de gros débris ovulaires.

Intra-utérine au Tarnier.

Le 21 octobre : La température repart et atteint de nouveau 40°. Nouvelle injection de Bactépyophage intraveineux. La température retombe brusquement à 37°.

Le 24 octobre : Poussée thermique à 39°6 avec frissons.

Bactépyophage par voie veineuse : 2 cc.

Le 25 : Bactépyophage I.V. 2 cc.

Le 26 : Bactépyophage I.V. 2 cc. La température remontée à 40°5 dans la nuit, descend à 38° après l'injection.

Recherche d'Hématozoaires : négative.

Hémoculture négative.

Coramine XX gouttes pour soutenir le cœur.

Le 28 : La fièvre se rallume et atteint 40° pendant trois jours, les 28, 29 et 30.

On fait chaque matin du bactépyophage intraveineux : 2 cc.

Le 1^{er} novembre : Abcès de fixation.

Hémoculture négative.

Depuis ce jour, la température descend légèrement et tombe définitivement à 37° après l'incision de l'abcès de fixation le 7 novembre.

7 novembre : Ce jour, on fait également 20 cc. de sérum antistreptococcique de Vincent sous-cutané.

La malade sort guérie le 1^{er} décembre 1931.

On remarque dans cette observation, comme dans d'autres, l'abaissement de température qui semble suivre chaque injection ou chaque série d'injections de bactériophage intraveineux.

D'autre part, quand la température persiste élevée, malgré ces injections, il suffit d'une localisation ou artificielle (abcès de fixation) ou naturelle de l'infection pour la voir disparaître rapidement.

Enfin, pas de phénomène de choc à enregistrer malgré les dix injections intra-veineuses pratiquées.

XXXV. — ABORTUM DE TROIS MOIS. CURAGE DIGITAL.
PHLEBITE PELVIENNE BILATERALE. COLPOTOMIE.
(2762 — IV)

Mme L. D., âgée de 28 ans, ménagère, entre à la salle Tarnier, le 4 août 1931, parce qu'elle présente des douleurs abdominales et une fièvre élevée.

Cette femme a des métrorragies depuis 4 jours, sine materia.

Au toucher : On sent une masse ovulaire en voie d'évacuation.

On procède à un curage digital, anesthésie au Kelenc, et on retire avec l'œuf d'assez gros débris.

Après une injection intra-utérine au Tarnier fort, on place une mèche iodée.

Température : 38°, pouls 120.

Le 5 : Température 39°2.

Sulfarsénol : 0 gr. 30.

Le 6-7 : La température présente des oscillations.

Le 7 : Sulfarsénol : 0 gr. 30.

Le 8 : La fièvre s'élève davantage et atteint 40°6 et la malade ressent un frisson très intense. Hématozoaire : 0, sérum antistreptococcique de Vincent : 60 cc.

Le 10 août : Température encore à 40°5 avec frisson.

Hémoculture : négative.

Bactépyophage intraveineux : 2 cc.

Toucher : Utérus gros comme une mandarine.

Sur la paroi latérale pelvienne gauche, on sent un gros cordon qui suit un second plus gros de la dimension d'un pouce.

Ce cordon s'étend de la région sacro-iliaque à la gouttière obturatrice.

Le 11 : Température décroît à 38°, mais remonte vers midi à 39°2 avec frisson.

Nouvelle injection de bactépyophage I.V. 2 cc.

Les 12 et 13 : On répète ces injections à la même dose et par la même voie.

Le 14 : 38° le matin, 39°2 le soir.

Le 15 : Encore un frisson et température s'élève à 39°5.
Sulfarsénol : 0 gr. 10.

De même le 17 : sulfarsénol : 0 gr. 30.

Le 18 : Nouvelle poussée thermique à 40°.

Sérum antistreptococcique 40 cc. sous-cutané.

Le 19 : *Toucher* : On sent toujours dans les culs de sac, les placards phlébitiques à gauche et à droite, les deux masses annexielles normales.

Et le Douglas est saillant et douloureux.

Le 20 : Température oscille entre 38° et 39°.

Sulfarsénol : 0 gr. 30.

Le 21 : La fièvre s'atténue un peu et descend au-dessous de 38°. Sulfarsénol : 0 gr. 30.

Sérum antistreptococcique 40 cc. sous-cutané.

Le 24 : Sulfarsénol 0 gr. 30, et malgré cette thérapeutique, la température remonte le soir à 39°2.

Les 25 et 26 : Au toucher, mêmes remarques que le 19. On fait chaque matin du bactépyophage I.V. 2 cc.

Le 25 et le 26, le Douglas devient très fluctuant. Les masses salpingiennes sont augmentées de volume.

Le 27 : température à 41°6 et frisson.

Colpotomie : On évacue 200 cc. de pus très fétide et depuis, la fièvre tombe brusquement à 37°3.

La malade sort peu après, guérie.

XXXVI. — INFECTION POST-ABORTUM A FORME
HEMORRAGIQUE. TRAITEMENT MEDICAL.
GUERISON (3332 — IV)

Mme D., âgée de 31 ans, entre à la salle Tarnier le 11 janvier 1932, parce qu'il y a un mois elle a fait une fausse-couche de 2 mois et demi.

Le vendredi 8, avant son entrée, elle a de petites pertes sanguines qui viennent tâcher son linge. Ces pertes continuent jusqu'au samedi, à 19 heures et alors la malade éprouve de violentes douleurs, et elle évacue de gros caillots, du sang et des débris.

Depuis, les métrorragies n'ont pas cessé.

A Affreville, on lui aurait fait des « piqures anti-hémorragiques ».

A l'examen : On est en présence d'une femme au teint plombé, les muqueuses sont décolorées.

Et depuis dimanche, elle présente des vomissements bilieux de moyenne abondance.

Tension au vaguez : 7,5/6.

Toucher :

Col ouvert : déchiré sur la commissure gauche.

Corps : anteversé, mou, gros comme une orange.

Culs de sac : dépressibles et douloureux.

A droite : on perçoit une annexe de la grosseur d'un œuf de pigeon.

Pas de contracture abdominale.

Comme thérapeutique : On avait pratiqué déjà :

Le samedi 9 : 2 intra-utérines, et le dimanche 10 : 3 intra-utérines.

Ici, comme le pouls est mou, à peine perceptible (huile camphrée, spartéine) battant à 132, et la pression artérielle effondrée à 7,5/6, on n'intervient pas.

De plus, comme la malade ne saigne pas, on fait 500 cc. de sérum de Norinet intra-veineux et 1 cc. d'adrénaline, en raison des vomissements pouvant faire penser à une insuffisance des capsules surrénales.

Température : 38°, pouls : 132.

Dans la journée, l'état général s'améliore ; les vomissements cessent. Pas d'hémorragie.

Le 12 : Tension remonte : 13/9,5. Pouls à 100.

La femme ne saigne pas, on temporise encore.

Le 13 : La température s'élève et atteint 39°8, pouls : 138. On fait une injection intra-utérine à midi et on introduit par voie veineuse 1 cc. de Bactépyophage.

Le 14 : La température tombe à 38°2.

Le 14 : La température tombe à 38°2. Adrénaline et deuxième injection I.V. de Bactépyophage 1 cc.

Le 15 : Même thérapeutique :

Adrénaline.

Bactépyophage I.V. 1 cc.

Les 16, 17, 18, 19, 20 :

La température se maintient entre 37°3 et 37°8.

Le 20 : Un toucher pratiqué révèle :

Un col : dur fermé.

Un corps : un peu gros, dur et non douloureux.

Les annexes ne sont pas perçues et en aucun point on ne sent de cordon phlébitique.

Le 22 : Numération globulaire :

Hématics : 3,800.000.

Globules blancs : 8.000.

Formule leucocytaire :

Poly neutro : 79.

Mono : 1.

Lympho : 20.

Le 23 : *Col* : normal.

Corps : volume normal, anteversé, mobile.

Culs de sac : rien à signaler.

Appareil cardio-vasculaire :

Tension : 14 $\frac{1}{2}$ /9 $\frac{1}{2}$.

Souffle anémique de la base. Pouls régulier et accéléré.

La malade sort guérie le 31 janvier 1932.

XXXVII. — *ABORTUM NON SPONTANE. COLPOCYTOMIE.*
(2775 — IV)

Mme F. E., âgée de 22 ans, entre à la salle Tarnier le 6 octobre 1931 pour abortum provoqué.

Cette femme avait un retard de règles de deux mois.

Le samedi avant son entrée, à la suite de manœuvres avortives, petites pertes sanguines.

Le dimanche matin, température 39°4, 39°6 et à son entrée, le 6 au soir, température 41°.

Abdomen avec défense relative, mais sans contracture réelle.

Cette défense gêne cependant la délimitation du fond utérin.

Toucher : Col : très mou.

Corps : également ramolli.

Annexes douloureuses, surtout à droite.

Douglas : libre.

Bactépyophage I.V., 1 cc.

Le 7 : Température tombe à 38°.

Nouvelle injection intraveineuse de bactépyophage 2 cc.

Huile camphrée 10 cc.

Le 8 : La fièvre repart, atteint 40.

Sérum antistreptococcique purifié, sous-cutané, 20 cc.

Bactépyophage I.V. 2 cc.

Le 9 : Température 38°7, pouls régulier 120.

Le 10 : *Toucher* : Cul de sac de Douglas tendu, très douloureux.

Palpation ventre contracturé avec matité mobile dans les parties déclives.

S. G. : diarrhée profuse avec nausées. Température 38°6.

Bactépyophage I.V. 2 cc.

Les 11, 12 et 13 : On renouvelle chaque matin, et par voie veineuse, l'injection de Bactépyophage 2 cc.

Le 14 : La fièvre baisse et se maintient entre 37°2 et 37°8 jusqu'au 17.

Le 17 : Nouvelle poussée thermique à 39°.

Douglasite. Bactépyophage I.V. 1 cc.

Le 19 : *Toucher* : Cul de sac de Douglas très abaissé, encombré par une masse dure, très douloureuse.

Cette masse a nettement augmenté de volume depuis la veille.

Colpotomie postérieure : On retire 300 gr. de pus bien lié.

Les 20, 21, 22 et 23 : La fièvre décroît, tombe à 37°, mais remonte, le 23, à 39°2.

Les 24-25, puis le 29-30-31 on reprend encore les injections intraveineuses de Bactépyophage 2 cc.

La température se maintient entre 38° et 39°, puis progressivement, descend entre 37°4 et 38°4.

Le 30 : *Toucher* :

Le 9 : Même état. Température stationnaire.

Col : Fixé et dur.

Corps : Fixé de tous côtés et difficile à délimiter.

A droite, masse diffuse et douloureuse.

A gauche, masse du volume d'une mandarine, rénitente et douloureuse.

Le 4-11-31 : *Toucher* :

Utérus en anteflexion, du volume d'un poing dur.

A droite : Masse plaquée contre la paroi remontant presque dans la fosse iliaque droite (sensation de rénitence).

A gauche : Grosse masse du volume d'un poing allongée.

Le 6 : Sérum de Vincent sous-cutané 20 cc., et la fièvre disparaît alors complètement, pour rester immobile à 37° les jours suivants.

Le 10 : *Toucher* :

Col : en position normale, légèrement ramolli.

A gauche : Tuméfaction douloureuse (mandarine) débordant en avant dans le cul de sac antérieur, douloureux au palper.

Corps utérin perçu à trois travers de doigt au-dessus de la symphyse.

Le 17 : *Toucher* :

Col de consistance normale.

Corps, anteversé, se prolonge à droite et à gauche par deux masses du volume d'un gros œuf, mobiles, sensibles à la pression.

Le 20-11-31 : Cette malade sort guérie et retourne chez elle.

N. B. — Dans cette observation, on remarque la localisation dans le Douglas, de l'infection qui avait pris une allure septicémique et dire que c'est l'œuvre de la phagothérapie, ce serait beaucoup avancé.

13 injections de Bactépyophage I.V.

Inocuité absolue ; pas de réaction de choc. Pas de phénomène antiphylactique.

Laboratoire : 30-10-31

G. R. : 4.080.000.

G. Bl. : 9.900.

Laboratoire : 28-11-31 :

G. R. : 3.800.000.

G. R. : 8.000.

Formule :

Poly-neutro : 77

Mono : 2.

Lympho : 21.

2° INFECTIONS POST-ABORTUM DE MOYENNE ET LEGERE GRAVITE

XXX . III. — ABORTUM — CURAGE (2797 — IV)

Mme K. V., âgée de 32 ans, entre à la salle Tarnier le 9 septembre 1931 pour métrowagies.

Cette femme n'a pas vu ses règles depuis deux mois environ. Le 9, au cours de l'après-midi, elle a une métrowagie et expulse des débris ovulaires. Pas de fœtus vu. Pas de température.

A son entrée le soir, le toucher pratiqué révèle un col ouvert, perméable à l'index.

Ce corps est volumineux et mou.

Sérum de Vincent antistreptococcique : 40 cc. sous-cutané. Le 10, température : 38°6.

Curage : On pratique un curage qui ramène quelques débris.

Bactépyophage 1 cc. I.V.

Le 11, 12, 13, on renouvelle chaque matin une injection de bactépyophage I.V. à 2 cc.

Le 13, la fièvre baisse au-dessous de 38 et se maintient à 37°5.

Le 14, Bactépyophage I.V. 2 cc.

Le 15, accidents sériques. Chlorure de calcium.

Le 16 : *Toucher* : Corps rétrofléchi versé, à peu près complètement involué.

Col long, fermé.

Le 17 et le 18 : Dernières injections intra-veineuses de

bactépyophage 2 cc. et la température tombe définitivement à 37° pour s'y maintenir.

Le 19 : *Toucher* : Col un peu long.

Corps : déporté à droite et latéro-flexion.

Et le 20 : la malade retourne chez elle tout à fait bien portante.

N. B. — 6 injections I.V. de bactépyophage sans réaction.

XXXIX. — *ALCOUCHEMENT PREMATURE (6 MOIS) —
AORTITE (3215 — IV)*

M. B., âgée de 25 ans, entre en gynécologie le 11 décembre 1931 après avoir évacué un fœtus de 6 mois le 6 décembre 1931.

On ne peut savoir si le placenta a été expulsé ou non.

Toutefois, après cet accouchement, la malade a eu une hémorragie. Et depuis ce jour, elle se plaint de douleurs abdominales très violentes, accompagnées de céphalées. De plus, elle accuse des couleurs dans la région précordiale (aortite).

Enfin, elle présente depuis le 6 décembre de la fièvre. Le 12, au toucher, on trouve un col perméable d'où s'écoule en abondance du pus.

L'utérus est douloureux dans son ensemble.

Température, 38°; pouls, 120.

Le 13 : on fait du sérum artificiel 250 cc. et 250 cc. le 14.

Etat stationnaire.

Le 14 : La température monte à 38°9, le pouls à 126.

Le 16 : La fièvre ne descend point ; on se décide alors à faire une injection de bactépyophage intra-veineux 1 cc.

Le soir, la température est à 37°6, le pouls est un peu accéléré, mais régulièrement et bat à 120.

Le 17 et le 18 : On fait chaque matin une injection intra-veineuse de bactépyophage, 1 cc. puis 2 cc. et la température oscille entre 36°5 et 36°8 le 18.

La malade entre en convalescence et le 20, elle est évacuée à la salle Maillot pour son aortite.

XL. — INFECTION POST-ABORTUM — CURETTAGE
(4338)

Mme R. G., âgée de 28 ans, entre à l'Hôpital, salle Tarnier pour fièvre consécutive à un avortement provoqué.

Le 15 août, cette femme avait consulté un médecin. Une grossesse de deux mois diagnostiquée, la malade se fait placer une sonde le samedi. Le dimanche, aucun résultat. Le lundi, mise en place d'une deuxième sonde. Mardi encore rien, on pratique alors une injection intrautérine qui fait expulser un œuf de deux mois et demi et un débris ovulaire. La malade entre chez elle et expulse un second débris.

Enfin, le 31 août, elle entre à la salle Tarnier parce qu'elle avait eu 39° le 30 et 41° dans la soirée.

Au toucher :

Côl : dur, fermé.

Utérus : gros comme une orange, en position normale.

Les deux culs de sacs latéraux sont douloureux.

1^{er} septembre : température 38°6. Pouls 100.

Glace sur le ventre.

Bactéropophage intra-veineux 2 cc.

Le 2 et le 3 : on répète ces injections à la même dose, et on adopte la même voie.

La température tombe au-dessous de 38°. Mais reste tout de même à 37°6 jusqu'au 6.

Le 6 : Anesthésie générale : kelene + éther.

Après dilataction aisée aux bougies de Hégar, le curettage utérin est effectué, et on ramène quelques débris ovulaires.

Injection intra-utérine au Tarnier, mèche iodée.

Ergotine et Post-Hypophyse.

Le 7 : 38°2 puis progressivement, les jours suivants, la température descend pour permettre à la malade de sortir guérie le 13 septembre de l'Hôpital.

XXXXI. — PERIMETRITE — POST-ABORTUM —
EPANCHEMENT PLEURAL SUPPURE (2777 — IV)

Mme B. M., âgée de 23 ans, tailleuse, fait une fausse-couche de deux mois et demi le 18 septembre 1931.

Depuis ce jour, elle présente de violentes douleurs abdominales, une fièvre en plateau sans frisson, aux environs de 39°5 et des pertes blanches.

Le 1^{er} octobre : Elle entre à la salle Tarnier.

Toucher :

Col : Taillé en biseau, très mou.

Corps : Mobile déporté vers la droite, très mou également.

Douglas : Bombant et douloureux.

Cul de sac : Gauche empté.

Cul de sac : Droit empâté, sensible à la pression. La masse perçue semble se continuer dans le douglas.

L'annexe droite est perceptible, du volume d'un petit œuf, elle est très douloureuse.

Température : 39°2, pouls régulier à 98.

Bactépyophage : I.V. 2 cc.

Le 2 : La fièvre tombe brusquement à 37°.

Le 3 : Elle repart et atteint 40°4.

Nouvelle injection de Bactépyophage I.V. 1 cc.

Le 4 : Et de nouveau la température retombe à 37° pour se maintenir égale jusqu'au 9 octobre.

Le 5 : *Toucher* :

Corps utérin : Encore volumineux ; moins mobile, en position intermédiaire.

Le douglas : est un peu empâté ainsi que les culs de sac latéraux.

Annexes : Semblent à peu près normales.

Le 8 octobre : *Toucher* :

Utérus de volume normal.

Culs de sac libres.

On perçoit dans le cul de sac droit un ovaire gros comme un petit œuf de poule.

Le 9, 10, 11 : La température croît à 38°, oscille quelque peu, atteint 39° et retombe le 11 à 37°.

Le 15 : La malade se plaint en arrière de sa base thoracique droite et de la région costro-vertébrale.

Submatité. Obscurité respiratoire.

Ponction exploratrice : Ramène un liquide séro-purulent. Cet épanchement pleural suppuré amène chez cette malade une élévation de la température. Elle arrive à 39° et oscille jusqu'au 18 où elle atteint 40°.

Le 19 : Déferescence à 37° et convalescence.

Laboratoire :

G. R. : 3.720.000.

G. Bl. : 10.000.

Formule :

Poly : neutro : 79.

cosino : 1.

Mono : 10.

Lympho : 10.

Pus ramené par ponction pleurale :

Dépôt fibrineux tenant en suspension de rares leucocytes altérés. Pas de microbes à l'examen direct.

Le 28 : La malade quitte la salle Tarnier et rentre chez elle.

VIII. — *ABORTUM — CURETTAGE —*
BACTEPIYOPHAGE (2501 — IV)

Mme T. M..., âgée de 36 ans, entre le 20 juillet 1931 à la salle Tarnier, pour métrorragies.

Ses dernières règles remontent à deux mois et demi.

Le 15 juillet, sans cause apparente, cette femme présente des métrorragies d'abondance moyenne. Elles ont été continues et se sont montrées plus considérables le 18 et le 19 juillet, et elles ont conduit la malade à l'hôpital.

Dans le service, elle entre avec une hémorragie moyennement abondante et une fièvre à 38°4. Pouls en concordance avec la température.

Etat général assez mauvais, faciès plombé.

Au toucher : on trouve :

Un col : gros, ramolli entr'ouvert.

Le corps : volumineux comme un poing, mou, en retroversion-fléxion dans le Douglas.

Curettage : On pratique un curettage, et l'on ramène surtout des caillots et du sang. On ne remarque pas de débris ovulaires.

Injection intra-utérine et mèche iodée et glace sur le ventre.

Le 21, le 22, les 23 et 24 :

Malgré ce traitement, la température ne veut pas décroître et se maintient aux environs de 38°.

Le 25 : Et le 25, la fièvre se rallume et atteint 39°8. Pouls : 140.

Le 26, 27, 28 : Alors, on pratique chaque matin, pendant trois jours, une injection de bactéryophage I.V. 2 cc.

Le 29 : La température est tombée à 37°4.

Le 31 juillet et 1^{er} août : Mais comme le 31 et le 1^{er} août elle est remontée à 38°, on répète les injections intravineuses de bactéryophage 2 cc., et alors la fièvre disparaît complètement, et la malade est guérie le 6 août 1931.

N. B. — On remarquera dans cette observation que le curettage et la glace sur le ventre n'ont pas été suffisants à ramener la restitutio ad integrum, et on notera la coïncidence entre la baisse de température et le traitement par le bactéryophage.

XXXXIII. — METRORRAGIES — ARRÊT DE GROSSESSE
RETENTION D'ŒUF MORT (3226 — IV)

Mme C. de V., âgée de 26 ans, entre à la salle Tarnier, le 10 décembre 1931, pour métrorragies.

Ses dernières règles remontent fin juillet.

Vers le 2 octobre, sont apparues de petites pertes sanguines (sang rouge, fluide, incoagulable) suffisantes pour tacher chaque fois son linge.

Pas de douleur.

L'état général est resté excellent malgré ces pertes, et on ne relève dans ces antécédents immédiats que quelques céphalées.

Au toucher :

Col : ectropionné de consistance normale.

Corps utérin, rejeté vers la droite, de la grosseur d'une orange, mou et légèrement sensible.

Culs de sac libres.

Cachets :

Quinine : 0 gr. 20.

Hypophyse : 0 gr. 05.

Ergot : 0 gr. 10.

Le 14 :

G. R. : 4.400.000.

G. Bl. : 16.000.

Formule :

Poly : 91.

Lympho : 9.

Le 15 : La température s'est maintenue à 37° et la malade ne souffre point.

Le 16 : La fièvre monte quelque peu à 37°8, on fait un curage.

Après dilatation aux bougies de Hégar jusqu'au n° 20, on sent des noyaux fibromateux dans l'utérus et un double trajet, dirigé l'un en haut et à gauche admettant une bougie n° 12 ; le second à droite, admettant une bougie n° 20. Ce trajet est rétréci vers le pied du ligament large, droit, où l'on a accès par une brèche du col qui, débutant sur la commissure droite, se poursuit dans la cavité cervicale sur une longueur de 2 cm.

On ne trouve pas de débris ovulaires. Mèche iodée.

Bactépyophage I.V. 1 cc. parce que température : 37°8.

Le 17 et le 18 : On renouvelle ces injections de Bactépyophage par voie veineuse, 2 cc. chaque fois.

Le 19 : Température : 36°8. Cette température se maintient normale jusqu'au 23, où elle fait un petit saut à 38°2.

Le 24 et le 26 : Bactépyophage I.V. 2 cc. chaque fois et le 31 décembre 1931, la malade guérie, regagne son domicile.

N. B. — Infection très légère où le bactépyophage a été employé en même temps à titre curatif et préventif chaque fois, en effet, qu'une petite hausse de température s'est montrée, on a pratiqué une injection de ce principe.

XXXIV. — ABORTUM — CURAGE (2969 — IV)

Mme S. F. âgée de 30 ans entre à la salle Tarnier le 22 Octobre 1931.

Cette femme ne peut donner aucun renseignement.

Comme elle présente des métrorragies, on pratique un toucher, et on se rend compte que cette malade a expulsé un fœtus... il y a peu de temps; elle présente de la fièvre à 39°4 et son pouls bat aux environs de 110.

On injecte du bactépyophage I. V. 1/2 cc.

Le 23 : la température s'élève à 40°6 et on pratique un curage qui ramène d'importants débris placentaires.

Injection intra-utérine au Tarnier fort, et glace sur le ventre.

Hématozoaire : 0.

Formule leucocytaire

Poly-neutrô : 70

Mono : 12

Lympho : 18

Le 24 : 38°9. On fait une seconde injection I. V. de bactépyophage 1 cc.

La température tombe à 37°5.

Le 25 : troisième injection I. V. de Bactépyophage 2 cc. et le 26 et jours suivants, la température se maintient à 37°.

La malade sort guérie le 1^{er} novembre 1931.

N. B. — Nous avons recueilli de nombreuses observations semblables à celle-ci, mais il n'est pas douteux qu'au cours de ces infections légères post-abortum, le curage et la glace sur le ventre sont susceptibles d'amener à eux seuls la guérison.

C'est pour cette raison que nous ne les publions point.

Le bactépyophage pourrait être quand même un adjuvant non négligeable.

XXXXV. — SALPINGITE POST-ABORTUM (4177 — IV)

R. L., 26 ans, entre à la Maternité le 11 juin 1932.

A la suite d'une fausse couche de trois mois, elle a présenté des pertes purulentes et des métrorragies, ainsi que des douleurs abdominales, surtout marquées à droite. Pas de température.

Au toucher : col fermé, mobile, un peu mou.

Utérus normal ; annexes droites très douloureuses du volume d'une noix.

Au spéculum : ulcération du col, pertes jaunâtres.

Trois injections de bactériophage sont pratiquées aux dates suivantes : 13, 15 et 16 juillet. Elles ne s'accompagnent d'aucune réaction.

A partir du 17 juin, la malade est traitée par des piqûres de vaccin génito-urinaire.

Le 4 juillet, les annexes droites sont encore sensibles, mais ont diminué de volume,

Le 30 juillet, *au toucher* :

Col fermé, ramolli, utérus dépassant la symphyse, de deux travers de doigt.

Dans le cul de sac lat. gauche, s'est développée une grosse masse semblant faire corps avec l'utérus adhérente à la paroi pelvienne. Annexes encore perceptibles à droite.

Le 8 août 1932 : utérus de volume normal.

Cul de sac latéral droit un peu empâté.

Annexes gauches du volumes d'une noix.

XXXXVI. — INFECTION — POST-ABORTUM —
PELVI-PERITONITE (2715 — IV)

A. R., entre à la Maternité le 10 septembre 1931 pour température élevée, douleurs abdominales consécutives à une fausse couche spontanée de trois mois et demi.

Au toucher :

Col utérin en arrière et dont l'orifice est perméable au doigt; corps utérin antéversé, dépassant la symphyse pubienne; Douglas et cul de sac latéral droit douloureux, mais non empâtés.

A la palpation, la partie inférieure de l'abdomen est légèrement contracturée.

La température est à 41° le 10 septembre, et à 40° le 11.

On procède à des injections de bactéryophage aux doses de 2 cc. le 11, 12 et 13 septembre; de 4 cc. le 14, puis de 2 cc. les 15 et 16 septembre.

La température se maintient à 40 jusqu'au 14, passe à 39 le 15, à 38° le 16, pour être à peu près normale le 17, date de sortie de la malade.

Un toucher pratiqué le 15 a montré :

Un corps utérin dévié à droite, un Douglas douloureux, un cul de sac droit douloureux et un cul de sac gauche comblé, douloureux à la pression au niveau duquel on perçoit un empatement qui se prolonge jusque dans le Douglas.

XXXXVII. — AVORTEMENT EN COURS (3353 — IV)

M. P. M., âgée de 28 ans, entre à l'hôpital, salle Tarnier le 13 janvier 1932. On l'examine et on trouve :

Au toucher : col : caché derrière, et au-dessus de la symphyse.

Son orifice regarde en haut et en avant.

Corps : basculé en arrière, et fixé dans le douglas.

On met la femme en position genu-pectorale et on n'arrive pas à réduire cette rétroversion.

Après le dernier toucher, la femme expulse un petit œuf complet.

Le 13 : température 39°6, pouls 132.

Bactépyophage intraveineux 2 cc.

Glace sur le ventre.

Le 14 : Nouvelle injection de bactépyophage 2 cc. dans la veine, et le 15 la température est à 37° et se maintient là les jours suivants.

La malade sort de l'Hôpital guérie le 19 janvier 1932.

XXXXVIII. — *ABORTUM* (3504 — IV)

Mme L. M., âgée de 26 ans, entre le 12 février 1932, à la salle Tarnier pour métrorragies.

Cette femme, réglée pour la dernière fois le 17 décembre 1931, expulse le samedi avant son entrée, quelques caillots de sang; saignote jusqu'au 12 et ce jour de violentes douleurs la prennent dans le bas, et elle évacue des caillots sans débris.

Inquiète, cette malade entre à l'hôpital.

Toucher : Col: mou, perméable au doigt.

Corps : gros déborde de deux travers de doigt la symphyre. Rien dans les culs de sac.

Température : 38°6. Pouls 90.

Glace sur le ventre.

Cachets (ergot et hypohyse).

Bactépyophage I. V. 1 cc.

Le 13 : on renouvelle l'injection et la température tombe à 37°4.

Le 14 : dernière injection, même dose et même voie.

La fièvre a complètement disparu et la malade sort guérie le 18 février 1932.

REMARQUE. — Légère infection post-abortion, qui aurait sans doute guéri sans aucun traitement, mais dont peut-être le bactépyophage a abrégé l'évolution.

XXXXIX. — *ABORTUM — RETENTION PLACENTAIRE.*
CURETTAGE (2933 — IV)

Mme G... B..., âgée de 23 ans, fait le 20 octobre 1931, une fausse-couche de quatre mois. Le fœtus a été expulsé tandis que le placenta est resté dans l'utérus.

Cette femme présente ensuite des pertes hémorragiques et de la fièvre; et inquiète, elle entre à l'hôpital le 22.

Le 22 : température 38°8. Pouls régulièrement frappé à 100.

Au toucher :

Corps utérin volumineux comme une grosse orange. Un peu mou.

Le 23 : la fièvre fait un clocher, arrive à 40°. Pouls 120. On pratique un curettage et l'on ramène le placenta.

Le 24 : grandes oscillations thermiques: 40°4.

Bactépyophage I. V. 1 cc.

Le 27 : nouvelle injection de bactépyophage I. V. 2 cc. Température : 40°.

Hématozoaire : 0.

Le 30 : dernière injection de bactépyophage I.V. 2 cc. et quinine: 1 cc 50 intra-musculaire.

La température tombe brusquement à 36°8 le 2 novembre : quinine I.M. 1 cc. 50.

N. B. — Il est difficile de dire quel est l'agent qui a fait disparaître la température.

QUATRIEME PARTIE

CONCLUSIONS

1° *Que faut-il retenir de tous ces faits ?*

Dans des cas désespérés, il faut faire du bactériophage, non pas à la fin de l'évolution de la maladie, après avoir, en vain, essayé toutes les médications possibles, mais instituer ce traitement au plus tôt : employer à cet effet un bactériophage dont la virulence *est portée au maximum contre le germe en cause*, et utiliser comme voie d'introduction, la voie intra-veineuse qui est de beaucoup la plus rapide. C'est probablement la voie d'avenir dans les cas où la voie directe ne peut être employée, mais elle présente des inconvénients.

Elle nécessite parfois un autobactériophage. Cette culture de bactériophage doit être faite en milieu non peptoné pour éviter un choc trop violent; ou bien le stock bactériophage doit être dilué dans une grande quantité de sérum physiologique et être poussé très lentement dans la veine.

D'autre part, l'injection est suivie d'une réaction assez vive parfois qui nécessite la mise en œuvre immédiate d'une médication antichoc (huile camphrée, adrénaline, éphédrine),

Toutefois, nous devons signaler, en passant, la critique faite à la légère et qui consiste à ne voir dans l'action du bactériophage, qu'un choc peptoné. Si le bactériophage se cultive d'autant plus facile-

ment en milieu peptoné, c'est que c'est le meilleur pour la culture microbienne.

En milieu non peptoné, son action reste la même et nous citerons le cas du bactériophage antistreptococcique cultivé sur milieu glucosé.

Ceci posé, la voie veineuse est une bonne voie, elle n'est pas la plus simple, mais c'est elle qu'il faut employer, non seulement dans les septicémies, mais encore dans tous les cas où le bactériophage ne peut être amené directement au contact du microbe.

2° Que penser maintenant de l'action du bactériophage ?

Le bactériophage paraît mettre fin à l'état septicémique comme les observations (I, II, III, IV, VIII, IX) semblent l'indiquer, par leurs hémocultures négatives. L'organisme doit alors se défendre énergiquement contre les produits toxiques résultant de la lyse microbienne *in vivo*.

Si les moyens mis en œuvre ont été paralysés par l'infection, il est évident que leur déclanchement ne pourra se faire en temps opportun. Pendant cette phase « négative » les toxines mises en liberté agissent, l'organisme ne résiste pas à leur agression, la mort arrive à bref délai et emporte le malade.

Mais si les moyens de défense sont encore suffisamment forts pour contrebalancer les effets toxiques produits, des localisations apparaissent alors. (Observations : I, II, IV, VIII, etc...). Le malade lutte bien mieux et peut arriver à juguler son infection.

Toutefois, il ne faut pas oublier que le bactériophage joue suivant la loi du « tout ou rien » ; autant ses succès sont retentissants, autant le sont ses échecs, aussi le succès ne peut-il être obtenu, nous

le répétons à dessein, que par l'emploi « D'UN BACTÉRIOPHAGE SPÉCIFIQUE et D'UNE VIRULENCE EXALTÉE A SON MAXIMUM »,

De plus, nous savons que les antiphages sont la principale cause des échecs, quand on a choisi le bactériophage conformément au principe précédent. « *L'autohémothérapie est donc le complément indispensable de la phagothérapie.* »

Enfin, le bactériographe peut souvent ne pas réussir et une autre médication doit être employée sans retard.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELARDO ALVES DE BARROS. — Microzymas Bacteriophago e ViVrus filtravel. (*Revista Brasileira de Medicina e Pharmacia*, no 3 e 4, março et abril de 1929, p. 118).
- ABRAMOVITSCH. — A propos du bactériophage d'Hérelle. (*La Côte d'Azur Médicale*, t. XVII, n° 7, p. 154, 1926)
- ADANT. — Bactériophages actifs pour des bacilles du groupe subtilis. (*Soc. Belge de Biol. Séance du 6 oct.* 1928).
- ALESSANDRINI A. — Bactériophagie. — La nature du bactériophage. (*Ann. d'Igiene*, anno XXXV, août 1925 p. 649-675). (Bibliographie p. 673-675).
- ALESSANDRINI A. — Bactériophagiè. — Le bactériophage de d'Hérelle. (*Poli-clinico XXXIV* (sez. méd.) 1er juil. 1927, p. 365-68).
- ARLOING et CHAVANNE. — De l'influence sur le bactériophage des électrolytes et de la concentration en ions H du milieu. (*R. Soc. de Biol.*, XCH, 1925, p. 260).
- ARLOING, LANGERON et SEMPE. — Recherches comparatives sur l'action de certains agents physiques sur le bactériophage. (*C.R. Soc. de Biol.*, XCII, 1925, p. 260).
- ARNOLD L. and WEISS E. — Bactériophagie. — Bactériophage privé de protéine bactérienne par digestion tryptique. (*Journ. Immunology XII*, n° 5, nov. 1926, p. 393-99).
- ARNOLD et WEISS. — Isolation of Bactériophage free from bacterial proteins. (*J. Infect. Dis.* nov. 1925, p. 411).
- ASHESHOV I. N. — Immunisation des bactéries contre le bactériophage. (*C. R. Soc. de Biol. XCIII*, 1925, p. 644).
- ASHESHOV I. N. — Action du citrate de soude sur le bactériophage. (*C. R. Soc. de Biol. XCIV*, 1925, p. 687).
- BACHMANN et WOHLFEIL. — Metabolism of bacteriophage of *Bacillus coli*. (*Centralbl. f. Bakt. I*, bd 104, 1927 p. 256).

- ANDRE BASSET. — La thérapeutique par le bactérioph. (*Rev. Coloniale de Méd. et de Chir.*, 15 déc. 1929).
- BAYON H. P. — Virus filtrants. — Bactériophagie. — Maladies à virus filtrables chez les bactér., les plantes et les vertébrés. (*Journ. Trop. Méd. et Hyg.* XXIX, 15 janv. 1926, p. 17-37).
- BECHHOLD H., LEITNER N. und ORNSTEIN S. — Bactériophages! — Ordre de grandeur du bactériophage. (*Zentralbl. f. Bakt. Parasit, etc.* CXII, 1929, p. 336).
- BLAIR J.E. and REEVES D.L. — Bactériophagie. — Transmission placentaire du bactériophage. (*Journ. Infect. Diseases* XLII, mai 1928, p. 440-43).
- BORDET J. — Le problème de l'autolyse microbienne transmissible ou de bactériophage. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, XXXIV, 1925, p. 717).
- BORDET J. — La théorie de l'autolyse transmissible et les objections de d'Hérelle. (*C.R. Soc. de Biol.* XCIII, 1925, p. 1432).
- BORDET J. — Bactériophage. — La théorie de l'autolyse transmissible et les objections de d'Hérelle. (*C. R. Soc. de Biol.* XCIII, 5 déc. 1925, p. 1432-34).
- BORDET J. et RENAUX E. — Bactériophages. — L'autolyse microbienne transmissible ou le bactériophage. (*Annales de l'Institut Pasteur*, XLII, 1928, p. 1283).
- N. BOULGAKOW. — Sur des races de bactériophages virulents pour *bacterium prodigiosum*. (*Soc. de Bio*, séance du 20 déc. 1929).
- BRONFENBRENNER et KORB. — Studies on the bacteriophage d'Hérelle. (*Journ. Exper. Med.* XLIII, 1925, p. 419-483).
- BROUDIN. — Le bactériophage anticholéra aviaire. (*Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine* 1926).
- BROUDIN. — Note préliminaire sur le bactériophage de la *Pasteurella aviaire*. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1926, t. 96, p. 1332).
- BRUYNOGHE ET DUBOIS. — La précipitation spécifique des bactériophages. (*Bruzelles Médical*, 1927, p. 390).

- BRUYNOGHE ET DUBOIS. — La parenté des microbes devenus résistants au bactériophage. (*Bruxelles Médical*, 1927, p. 391).
- BRUYNOGHE R. — Bactériophagie. — Le phénomène de Twort-d'Hérelle. (*Journ. State Méd.* XXXV, nov. 1927, p. 621-36).
- BRUYNOGHE ET MUND. — Les microbes irradiés et le bactériophage. (*C. R. Soc. de Biol.* XCII, 1925, p. 464).
- BURNET F.M. — The nature of the acquired resistance to bocteriophage action. (*Pathol. et Bacteriol.* XXVIII, 1925, p. 407).
- BURNET F. — Bactériophages. — A physical différence Amongst Bactériophages (Différence physique parmi les bactériophages). (*The Austral Journ. of Exp. Biology* VII, 30, 27).
- F.M. BURNET. — Bacteriophage in its clinical aspects. (*The Medical Journ. of Australia*, no 13, March 30, 1929, p. 406).
- CALALB G. — Action de la bile sur le bactériophage et importance de cette action. (*C. R. Soc. de Biol.* XCII, 1925, p. 1442).
- CAMUS. — Applications thérapeutiques du Bactériophage (*Thèse de Paris*, 1926).
- CAUBLOT P. — Bile et bactériophage. (*C. R. Soc. de Biol.* XCIII, 1925, p. 1583).
- COSTA CRUZ (DA). — Influence de la concentration des bactéries sur la production du bactériophage. (*C. R. Soc. de Biol.* XCII, 1925, p. 310).
- COUTIERE. — Bactériophage et lyse transmissibles. (*Biologie Médicale*, déc. 1926).
- D.M. COWIE. — Bacteriophage. (*Annals of Clinical Medicine*, Baltimore, july 1926, p. 57).
- A. CRATIA. — Phénomène de Twort et bactériophagie. (*Soc. Belge de Biologie*, séance du 27 septembre 1930).
- A. GRATIA. — Mise au point de quelques notions de bactériophagie. (*Soc. Clin. des Hôp. de Bruxelles*, séance du 8 novembre 1930).

- CRUZ J. (DA). — Bactériophagie. — Influence de la concentration des bactéries sur la production du bactériophage. (*C. R. Soc. Biol. XCII*, 31 janv. 1925. (*Soc. Brésilienne de Biol.*, p. 310-12).
- CRUZ J. (DA). — Bactériophagie. — Action anti-lytique du sérum antibactérien dans la lyse par le bactériophage. (*C. R. Soc. Biol. XCV*, 16 octobre 1926 (*Soc. Brésilienne de Biol.*), p. 1006-07).
- CRUZ J. (DA). — Bactériophagie. — L'influence du cina sur le bactériophage. (*C. R. Soc. Biol. XCIII*, 6 juin 1925 (*Soc. Brésilienne de Biol.*), p. 37-38).
- DALSACE. — Le bactériophage de d'Hérelle : ses applications en thérapeutique urinaire. (*Thèse de Paris* 1925).
- DALSACE. — Le bactériophage de d'Hérelle. (*Thèse de Paris* 1925).
- R. DALSACE. — Applications du bactériophage d'Hérelle à la cure des infections utinaires. (*Journ. d'Urologie Méd. et Chir.*, t. XXI, no 2, 1926).
- G. DE PARREL. — Ce qu'on sait actuellement du bactériophage d'Hérelle. (*La Clinique*, juin 1927, no 88, p. 281).
- DE PARREL. — Le bactériophage de d'Hérelle et ses applications thérapeutiques. (*L'Evolution Thérapeutique*, avril 1927, no 4).
- D'HERELLE. — Sur la résistance des bactéries à l'action du microbe bactériophage. (*Soc. de Biol.*, 31 janvier 1920, p. 97).
- D'HERELLE. — Bactériophage. — Revue d'ensemble. (*Gaz. des Hôpitaux*, 25 mars 1920, p. 469-73).
- D'HERELLE. — Le Bactériophage. (1 vol. MASSON 1921).
- D'HERELLE. — Le bactériophage. — Son rôle dans l'immunité. (*Monographies de l'Institut Pasteur*, MASSON 1921).
- D'HERELLE. — Sur la présence du bactériophage dans les leucocytes. (*C. R. Soc. Biol. LXXXVI*, 4 mars 1922, p. 477-78).
- D'HERELLE. — Sur une cause d'erreur pouvant intervenir dans l'étude du bactériophage. (*C. R. Soc. Biol. LXXXVII*, 22 juillet 1922, p. 665-66).

- D'HERELLE. — Le bactériophage et son comportement. (MASSON, éd., Paris).
- D'HERELLE. — Sur le principe bactériolysant non bactériophage. (*Soc. de Biol.* 1923).
- D'HERELLE F. — Observations au sujet des expériences concernant le phénomène de bactériophagie. (*C. R. Soc. de Biol.* XC, 18 janv. 1924, p. 25-27).
- D'HERELLE F. — Die Natur der Bakteriophagen. (*Centralbl. f. Bakteriol.* 1 Abt, 1925 (Orig.) XCVI, p. 385).
- F. D'HERELLE. — Sur la nature du bactériophage. (*C. R. Soc. de Biol.* XCIII, 1925, p. 509).
- D'HERELLE. — Le bactériophage et son comportement. (*Traité* p. 441-462, MASSON, édit., 1926).
- D'HERELLE. — Le bactériophage et son comportement. (*Bruxelles Médical*, 1927, p. 372.)
- D'HERELLE. — Le bactériophage (*Le Concours Médical*, 11 août 1929, n° 32, p. 2.458.)
- D'HERELLE. — Le phénomène de bactériophagie et sa signification biologique. (*Bull. et Mém. Soc. Nat. de Chir.* n° 24, 19 juill. 1930).
- D'HERELLE et HAUDUROY. — Sur les caractères des symbioses. — Bactérie. — Bactériophage. (*Soc. Biol.* t. 93, 21 nov. 1925, p. 1.288).
- DEWEY E. T. et GREEN R. G. — Bactériophagie. Bactériophages dans les cultures bactériennes. (*Proceed. Soc. for Exper. Biol. and Med.* XXIV, n° 9, Juin 1927, p. 911-13.)
- DIMTZA. — Changes in coli strains through bacteriophagic action in vivo and in vitro. (*Centralbl. f. Bakt. Abt. I*, t. 101, 3 janvier 1927, p. 171.)
- DIXON W. E. — The treatment of disease with heavy metals and bactericidal agents. (*Tubercle Bd.* 7, n° 1, S. I-6, 1925).
- DOMINGO Y VIDAL. — Contribution al estudio del bacteriografo d'HERELLE. (*Arc. de Med. Cir. y Especial.* n° 316, 25 juin 1927.)
- DONADEL G. — Bactériophages. Recherches sur le bacté-

- riophage nasal sur des sujets normaux. (*Boll. Soc. Intern. di Microbiol.* III, 30, 417.)
- DUJARRIC DE LA RIVIERE. — Flocculation et bactériophage D'HERELLE (*C. R. Soc. de Biol.* XCIII, 1925, p. 498.) ?
- DURAND REYNALS F. — Bactériophage et microbes tués (*C. R. Soc. de Biol.* XCIV, 1926, p. 242.)
- ELIAVA G. et SUAREZ E. — Bactériophagie. Dimensions du corpuscule bactériophage. (*C. R. Soc. Biol.* XCVI, 19 février 1927, p. 462-64.)
- FABRY P. — Bactériophagie. Le bactériophage de D'HERELLE dans les eaux alimentaires. (*Rev. d'Hyg. L.*, Sept. 1928, p. 667-71.)
- E. FISCHER. — Contribution à l'étude du traitement des dermatoses staphylococciques par le bactériophage de D'HERELLE en applications locales. (*Thèse de Paris* 1930, LE FRANÇOIS, édit. Paris, 1930.)
- FISHER R. and Mc KINLEY E. B. — Bactériophagie. — Ultraviolets. — Résistance du bactériophage aux rayons ultra-violets à différentes concentrations. (*Journ. Infect. Diseases* XL, mars 1927, p. 399-403.)
- Alex. ELEMING. — The bactericidal power of human blood and some methods of altering it. (*Proc. of the Roy. Soc. Med.*, mars 1928, p. 859.)
- FLU P. C. — Bactériophagie. Réaction de fixation avec des sérums de lapin en présence de bactériophages et d'extraits bactériens. *Centralbl. f. Bakt. Orig.* XCVII, 30 janv. 1926, p. 224-40.)
- FLU P. C. — Ist Bakteriophagie eine Funktion von Bakterien die von der Tempartur abhängig ist ? (*Centralbl. f. Bakteriol. I. Abt.* XCVII, 1925-26, p. 1-17.)
- FLU P. C. — Sur la nature du bactériophage. (*C. R. Soc. de Biol.* LCVI, 1927, p. 1.148.)
- FUTGELD V. — Le bactériophage (*Brasil Medico* n° 2, 11 janv. 1930, p. 50.)
- GEMAR F. — Bactériophages, Amibes. Effet du bactériophage sur les cultures d'E. h. (*Proceed. of the Soc. f. Exper. Biology and Medicine*, XXVII, 1929, p. 95.)

- GERCKE A. — Bactériophagie. La question de la volatilité de la lysine bactériophage. (*Centralbl. f. Bakt. Orig.* XCIV, 8 avril 1925, p. 387-97.)
- GJORUP. — Investigation into d'HERELLES Phenomenous (*Habilitationsschr. Kopenhagen*, 1925.)
- A. GOSSET. — Le bactériophage en injection intraveineuse. (*Bull. et Mém. de la Soc. nat. de Chir.*, 16 novembre 1929.)
- GOZONY L. und SURANYI L. — Bactériophagie. Expériences de réduction avec le bactériophage. (*Centralbl. f. Bakt. Orig.* XCV, 1^{er} août 1925, 353-57.)
- GOZONY et SURANYI. — Reduktionsversuche mit Bakteriophagen (*Centralbl. f. Bakteriolog.* 1925. (Orig.) XCV, p. 353.)
- GRATIA. — Le traitement des infections à staphylocoques par le bactériophage et les mycolysats staphylococciques. (*Soc. nat. de Chir.*, séance du 5 mars 1930.)
- A. GRATIA. — Mise au point de quelques notions de bactériophagie. (*Bruxelles Médical*, 12 avril 1931.)
- GRATIA et DATH. — Moisissures et microbes bactériophages. (*C. R. Soc. de Biol.* XCII, 1925, p. 451.)
- GRENET et ISAAC-GEORGES. — Quelques essais thérapeutiques à l'aide du bactériophage de D'HERELLE. (*Presse Médicale*, XXXVI, p. 1.089, 29 août 1928.)
- GRELAUT. — Du bactériophage en thérapeutique oculaire. (*La Consultation*, décembre 1929, n 33, p. 261.)
- GRIGORIEFF Mc A. — Sur le mode d'inactivation des bactériophages. (*C.R. Soc. de Biol.* XCVI, 1927, p. 1.141.)
- GOHS W. — Theorie der Bakteriophagenwirkung. (*Zeitschr. f. Immunitätsforschung*, XLV, 1925, p. 269.)
- HADLEY P. — Bactéries, variations, bactériophagie. Instabilité des espèces bactériennes, surtout au point de vue de la dissociation active et de l'autolyse transmissible. (*Journ. Infect. Diseases*, XL, janv. 1927, p. 1-312. Bibliographie, p. 297-311.)
- HANOTTE et PILATRE JACQUIN. — De l'utilisation du bactériophage en thérapeutique. (*La Consultation*, décembre 1926, p. 266.)

- HAUDUROY. — Le bacteriophage de D'HERELLE. (1 vol. LE FRANÇOIS, 1925.)
- HAUDUROY. — Présence de formes invisibles de microbes visibles dans la nature. (*Soc. Biol.*, 30 janv. 1926, p. 246.)
- HAUDUROY. — Le bactériophage de D'HERELLE. (*Le Concours Médical*, 26 décembre 1926, p. 1.659.)
- HAUDUROY. — Le bactériophage de D'HERELLE. (*Gaz. Méd. Cen.* 1926.)
- HODER F. — Bactériophagie. Phénomènes de mutation sous l'action du bactériophage. (*Zeitschr. f. Imm. Forsch.* XLIV, 1025, p. 423-65.)
- IVANIC S. und DIMITRIJEVIC-SPETH V. — Désinfectants. Anticorps. Bactériophages. Le tube profond et son emploi pour le contrôle de la stérilité et de culture du mélange avec addition empêchante de même que pour les recherches sur l'action en profondeur des désinfectants des anticorps et du bactériophage. (*Zentralbl. f. Bakt. Parasit., etc.*, CXVIII, 1930, p. 91.)
- JENSEN. — Périodicité d'action du bactériophage. (*Zeitschr. f. Hyg.* Bd 105, 1925, p. 271.)
- JENSEN. — Action périodique du colibacille. (*Zeits. f. Immunitäts.* Bd. 46, 1926, p. 59.)
- KASARNOWSKY S. — Zur Frage des d'HERELLE'schen Phänomen. (*Zeitschr. f. Hyg.*, CV, 1925-25, p. 504.)
- KATSU S. — Antibakteriophage Wirkungen im Menschen-serum. (*Deuts. Med. Woch.* LI, 1925, p. 1.896.)
- KOSER S. A. — Bactériophagie d'un bacille thermophile. (*Proceed. Soc. for Exper. Biol. and Med.* XXIV, n° 1, octob. 1926, p. 109-111.)
- KOSER S. A. — Action du bactériophage sur un bacille thermophile. (*Proceed. Soc. for Exper. Biol. and Med.* XXIV; n° 1, octob. 1926, p. 109-11.)
- KRUEGER A., RITTER R. and SMITH S. — Charge électrique du bactériophage. (*The Journ. of Exper. Medicine*, L, 1929, p. 379.)
- LACASSAGNE A. et PAULIN A. — Bactériophagie. Radiations. — Destruction du principe bactériolytique par les rayonnements corpusculaires du rad.. (*C. R. Soc. Biol.* XCIII, 12 déc. 1925, p. 1.502-03.)

- P. LACROIX. — El bacteriofago. (*Rev. Odontologica, Enero de 1930*, n° 13, p. 60.)
- LAZA. — Le bactériophage. (*Rev. Méd. de Malaga*, octobre 1926.)
- LE LOUET. — Le bactériophage comme agent de vaccination dans le barbone. (*Journ. Am. Med. Vet. Assoc.* 1925, t. LXVIII, p. 713.)
- LESBRE. — Bactériophage et anatoxine dans la vaccination antidyssentérique par voie buccale. (*Soc. Biol.*, 25 juillet 1925.)
- LEVENT. — Le bactériophage. Applications thérapeutiques. (*Gaz. d. Hôp.*, 28 août 1926.)
- LOGHEM J. und VEVDDER A. — Nouveau type de bactériophage ou propriétés renforcées du bactériophage. (*Zentralbl. f. Bakteriöl. Parasit. etc.*, CXVI, 1930, p. 185.)
- J. LONDON. — Bacteriophagein its clinical aspect. (*Indian Med. Gaz.* July 1930, p. 370.)
- LOZA. — Le bactériophage. (*Rev. Méd. de Malaga*, octobre 1926.)
- Mc KINLEY E. B. — Bactériophagie. Sérum antilytique obtenu par immunisation contre une bactérie normale. (*C. R. Soc. Biol.* XCIII, 24 oct. 1925. (Soc. Belge), p. 1.050-52.)
- MANOLIU E. — Sur la présence du principe lytique dans un exsudat pathologique dû au bacille typhique. (*C. R. Soc. Biol.* XCII, 7 mars 1925. (Soc. roumaine de Biol.) p. 724-25.)
- MARCUSE K. — Bactériophagie. Phagocytose. Recherches sur le phénomène de D'HERELLE. Phénomène de D'HERELLE et phagocytose étudiés sur les animaux. (*Zeitschr. f. Hyg.* CVIII, 1928, p. 308-14.)
- MARCUSE K. — Untersuchungen ueber das D'HERELLE'sche Phänomen. (*Zeits. f. Hyg.* CV, 1925, p. 17-26.)
- MARSHALL M. S. — Observations on d'HERELLE's bactériophage. (*Journ. Infect. Diseases*, XXXVII, 1925, pages 126-160 (2 pl.).

Mc KINLEY et HOLDEN. — Nature of Bacteriophage. (*Journ. of Infect. Diseases Chicago*, déc. 1926, p. 451.)

MOIUSON. — Immunité et vaccinothérapie. 1 vol. Paris, LE FRANÇOIS, 1929.)

L. MONTEIRO. — Le phénomène de Twort D'HERELLE (An.

MUNTER H. — Bactériophages. Etat des recherches sur la bactériophagie. (*Zentralbl. f. die Gesamte Hygiene*, XXVIII, 1930, p. 1.)

NANAVUTTY. — Le rôle de l'oxygène dans la bactériophagie. (*The Brit. Journ. of Exper. Path. Londres*, t. XI, n° 1, fév. 1930, p. 7.)

NELSON A. R. — Action du bactériophage sur les phénomènes de la phagocytose et de la leucocytose (*Journ. Immunology*, XV, n° 1, Janv. 1928; p. 43-64.)

N. NIEDER. — La thérapeutique par le bactériophage en médecine vétérinaire. (*Bull. de l'Acad. Vétérinaire de France*, t. IV, n° 6, juin 1931.)

PIERROT R. et BILOUET V. — Le bactériophage D'HERELLE chez le nouveau-né. (*C. R. Soc. de Biol.*, XCIII, 1925, p. 635.)

PLANTUREUX E. — Bactériophages; anticorps. Bactériolytes et anticorps. (*C. R. Soc. de Biol.* CIV, 1930, p. 935)

POZERSKI E. — Sur un milieu synthétique favorable au développement du principe bactériophage. (*C. R. Soc. de Biol.* XCIII, 1925, p. 1.285.)

CARL PRAUSNITS. — Nature of the bacteriophage. (*The Lancet*, sept. 10, 1927, p. 535.)

PYLE N. J. — Bactériophagie. Bact. Pullorum. (Le bactériophage dans l'infection à *Salmonella Pullora* de la volaille. (*Journ. Bactériol.* XII, oct. 1926, p. 245-60.)

PYLE N. J. — Bactériophage in Relation to *Salmonella Pullora* infection in Domestic Fowl. (*Journ. of Bacteriology*, Baltimore, oct. 1926, p. 245.)

A. RAIGA. — Une cause d'insuccès du traitement par le bactériophage de D'HERELLE. (*Journal des Praticiens*, 1^{er} décembre 1928, n° 48, p. 794.)

REILLY. — Le bactériophage (Clin. et Laboratoire, n° 6, 20 juin 1926.)

- J. RIEUX. — A propos du bactériophage. (*Journal des Praticiens*, 25 mai 1929, n° 21, p. 337.)
- ROSENTHAL. — Le bactériophage. (*Soc. de Biol.* 1926.)
- SANDERSON. — Réaction de fixation avec le bactériophage. (*Journ. Immunol.* X, n° 3, mai 1925, p. 625-30.)
- SANGIORGI G. et VERCELLENA G. — Le principe lytique dans l'eau que quelques fleuves italiens. (*Ann. d'Igiene*, Anno XXXVI, juin 1926, p. 425-428.)
- SAUVE. — A propos du bactériophage. (*Soc. nat. de Chir.*, séance du 5 mars 1930.)
- SAUVE. — A propos du bactériophage. (*Bull. et Mém. Soc. nat. de Chir.* n° 12, 4 avril 1931.)
- SAUVE et JACQUEMAIRE. — Le bactériophage. (*Bull. et Mém. Soc. nat. de Chir.*, n° 31; séance du 20 novembre 1929, p. 1254.)
- SCHURMAN C. J. — Bactériophagie. Le bactériophage, organisme vivant. (*Centralbl. f. Bakt. Orig.* XCV, 8 juin 1925, p. 97-108.)
- SCHUURMANN C. J. — Der Bakteriophage ein lebender Organismus (*Centralbl. f. Bakteriologie, Orig.* XCV, p. 97.)
- SCHWARTZMANN. — Bacillus Coli and Bacteriophage phenomenon (*Centralbl. f. Bakt. Abt. I*, t. 101, p. 62, 7 déc. 1926.)
- SENTIS. — A propos de l'emploi du bactériophage D'HERELLE dans trois cas de pneumopathies. (*La Loire Médicale*, n° 2, février 1930.)
- SERTIC V. — Application de la méthode de purification des cultures mixtes de D'HERELLE à la recherche de nouvelles races de Streptophages (*C. R. Soc. de Biol.* CV, 1930, p. 534.)
- SERTIC V. — Untersuchungen ueber einen Lysinzone bildenden Bakteriophagen der Aufbau der Bakteriophagen Kolonien. (*Centralbl. f. Bakt. (Abt. I)*, 125-139, 11 janvier 1929.)
- SERTIC V. — Origine de la lysine d'une race du bactériophage. (*Compt. Rend. Soc. de Biol.* p. 477-479, 22 février 1929.)

- SERTIC V. — Procédé d'obtention de variantes du bactériophage adaptées à lyser des formes bactériennes secondaires. (*Compt. Rend. Soc. de Biol.*, p. 612-614, 8 mars 1929.)
- SERTIC V. — Contribution à l'étude des phénomènes de variations du bactériophage. (*Compt. Rend. Soc. de Biol.*, p. 614-616, 8 mars 1929.)
- SERTIC V. — Sur des races de bactériophages virulents pour les streptocoques. (*Compt. Rend. Soc. de Biol.*, p. 982-984, 3 janvier 1930.)
- V. SERTIC et W. I. GOUGH. — Modifications d'une race de bactériophage par adaptation sur des formes bactériennes secondaires. (*Compt. Rend. Soc. de Biol.*, 18 octobre 1930.)
- SERTIC V. — Contribution à l'étude des phénomènes de variations du Bactériophage. (*C. R. Soc. de Biol.*, C, 1929, p. 614.)
- V. SERTIC. — Sur des races de bactériophages virulents pour les streptocoques. (*Soc. de Biol.*, séance du 20 décembre 1929.)
- SIERAKOWSKI S. et ZABLOUDOWSKA F. — Le pH limite des bactériophages. (*C. R. Soc. de Biol.*, CIII, 1930, p. 422.)
- SMITH G. H. — Bactériophage et phagocytose. (*Journ. Immunology* XV, n° 2, mars 1928, p. 125-40.)
- SONNENSCHEN. — Ueber Paratyphus Bakteriophagen und Antiphagine (*II Tak. d. Deuts. Verein. f. Mikrob.* sept. 1925.)
- SONNENSCHEN K. — Die Verwendbarkeit der Bakteriophagie für die bakteriologische Diagnose (*München Med. Woch. LXXII*, 1925, p. 1.443.)
- STASSANO H. et BEAUFORT A. C. De. — Bactériophagie. Le principe lytique transmissible. (Bactériophage de D'HERELLE) soumis au critérium de l'ultrafiltration ou filtration moléculaire. (*C. R. Soc. de Biol.* XCIII, 28 nov. 1925, Strasbourg, p. 1.378-80.)
- P. THIERY. — Sur le bactériophage. (*Soc. nat. d. Chir.* n° 16, 16 mai 1931, p. 655.)
- TOYODA. — Emploi d'un bactériophage dysentérique dans

- le diagnostic bactériologique. (*Deuts. Med. Woch.* n° II, 3 mars 1931, p. 45.)
- URECH E. et PACHE H. — Bactériophagie. Sérum. Contribution à l'étude des sérums anti-bactériop. (*Schweiz. Med. Woch.* 27 mars 1926, p. 275-278.)
- VON PREISZ H. — Die Bakteriophagie (*Jena* 1925, 110 p. (3 pl.) 8°).
- VOSS J. — Bactériophage. Twort D'HERELLES phenomenon (Le bactériophage) (*Acta Pathol. et Microbiol. Scandin. Suppl. V*, 1930, p. 49.)
- J. A. VOSS. — Nogen iakttagelser vedrorende Bakteriofagerapi (*Norsk Magazin for Laegevidenskapen*, August, 90 Arg. Nr 8, 1929, p. 853.)
- WAGON. — Les bactériophages D'HERELLE. (*Bull. Off. de la Soc. Méd. des Praticiens*, mars 1929, p. 47.)
- R. J. WEISSENBACH et GILBERT DREYFUS. — Terapeutica por el bacteriofago de D'HERELLE (*Gaceta Med. Espanola*, Enero 30, n° 40, p. 153.)
- WOLFF I. K. — Bakteriophagenstudien. (*Zeitschr. f. Immunitätsforschung*, XLV, 1925-26, p. 507-511.)
- WOLLMAN E. — Recherches sur la bactériophagie (phénomène de Twort D'HERELLE) (*Ann. de l'Inst. Pasteur* XXXIX, 1925, p. 789.)
- WOLLMANN. — Recherches sur la bactériophagie (phénomène D'HERELLE. (*Annales de l'Institut. Pasteur* 1927, p. 883.)
- WOLLMAN E. et BRUTSAERT. — L'autonomie antigène des bactériophages. (*C. R. Soc. de Biol.* XCII, 1925, p. 1.284.)
- fiz h(6VdibertGb»VVVV-d'HU(ut sdrétu sdrétu sdértusd X.... — Le bactériophage. (*L'Immunité*, 15 mars 1927.)
- X... — Le bactériophage. (*Gaz. des Hôpitaux*, n° 62, 4 août 1926.)
- X... — Le bactériophage d'HERELLE. (*Nova Revista Medicalà* n° 5, 1929, 13.)
- X... — Le bactériophage et la guérison. (*The Journ. of Tropical Med. and Hygiene*, XXXII, 1929, p. 360.)

- J. BORDET. — A propos du bactériophage. (*La science médicale pratique*, 15 oct. 1931).
- G. COCHARD. — Le bactériophagothérapie (Etat actuel de la question). *Thèse de Paris*, 1930, imp. VIELLEMARD).
- D'HERELLE. — Le bactériophage. Ses applications, à la dermatologie. (*Arch. dermato-syph. de la clin. Saint-Louis*, t. II, fasc. III, sept. 1930, P.P. 369-394).
- P. HAUDUROY. — La thérapeutique par le bactériophage. (*Presse Médicale*, 4 fev. 1931).
- JUSSEAUME G.-E.-J. — De l'emploi du bactériophage de d'Herelle. Comme traitement des otites moyennes suppurées. (*Thèse de Paris*, année 1931, Imp. VIELLEMARD, 1931, Paris).
- A. LIENGME. — Du traitement des infections par le bactériophage. (*Journ. de Méd. de Paris*, n° 5, 4 février 1932).
- LIENGME. — Le traitement des infections par le bactériophage. (*Rev. Méd. de la Suisse Romande*, n° 8, 25 juin 1931).
- F. PICCALUGA et M. YEPES. — Considérations sur le phénomène d'Herelle. L'action de la température sur le bactériophage. (*Rev. Médic. latino-americana*, t. XVI, no 188, 1931, mai).
- J. PIGNOT. — Le bactériophage (*Journ. de med. et de chir. prat.*, fev. 1932, T. CIII).
- A. RAICA. — Le bactériophage et ses applications en thérapeutique. (*La science méd. prat.*, 10 oct. 1931).
- VERGE. — Le bactériophage et ses applications médicales et vétérinaires. (*Ann. médic. de Caen et de Basse Normandie*, n° 4, avr. 1931).
- P. WIERT. — A propos du bactériophage (fin de la discussion). (*Soc. nat. de chir.*, séance du 17 juin 1931).
-

Vu:
Le Président de thèse:
LAFFONT.

Vu:
Le Doyen:
LEBLANC.

Vu et permis d'imprimer.
Alger, le 12 juin 1933.

Le Recteur.
Pour le Recteur et par ordre:
Le Doyen de la Faculté de Médecine.
LEBLANC.

